



FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA- FÍSICA APLICADA

TESIS DOCTORAL

**Compuestos bioactivos de la dieta como moduladores de RNAs no
codificantes**



**INSTITUTO MADRILEÑO DE ESTUDIOS AVANZADOS EN
ALIMENTACIÓN**

IMDEA FOOD INSTITUTE

Diana Carolina Mantilla Escalante

Madrid 2021



FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA- FÍSICA APLICADA

*Memoria de Investigación presentada por **Diana Carolina Mantilla Escalante**
Para optar al grado de **Doctor**
Por la **Universidad Autónoma de Madrid***

**Compuestos bioactivos de la dieta como moduladores de RNAs no
codificantes**



**INSTITUTO MADRILEÑO DE ESTUDIOS AVANZADOS EN
ALIMENTACIÓN**

IMDEA FOOD INSTITUTE

Directores de la Tesis

Dr. Alberto Dávalos

Investigador Senior del Instituto IMDEA Alimentación

Dr. Almudena García Ruiz

Investigadora Senior del Instituto IMDEA Alimentación

El autor agradece la financiación de la Agencia Estatal de Investigación y Fondos Europeos FEDER (AGL2016-78922-R) a través del proyecto titulado: “Modulación terapéutica de RNAs no codificantes a través de componentes bioactivos de la dieta: impacto sobre la regulación fisiopatológica del metabolismo lipídico intestinal”. También a la Fundación Ramón Areces (CIVP18A3888) a través del proyecto titulado: “Modulación de exosomas transportadores de miRNAs y lncRNAs para la comunicación intercelular como herramienta terapéutica frente a la dislipidemia” y a la Coordinación para el Mejoramiento del Personal de Educación Superior por el Programa PAPD y la Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de Río de Janeiro (FAPERJ).

El autor agradece también a IMDEA Alimentación el convenio de estudiantes de estancia internacional para la realización de doctorado y a la FUNDACION CEIBA, y el programa BOLÍVAR GANA CON CIENCIA, mediante el cual se obtuvo la beca para la realización del doctorado.

El gran problema es que lo que nos enseñan a los colombianos no tiene nada que ver con las necesidades que tenemos los colombianos. ¿De qué nos sirve saber que sustantivo es la palabra que, como el Congreso, agrupa personas, animales y cosas? ¿Para qué?

Jaime Garzón

1960-1999

Por los que hoy marchan y los que ya marcharon, por la libertad y la paz.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Alberto Dávalos por aceptarme en su grupo de investigación y llevar a cabo durante los últimos cinco años, mi proyecto de tesis doctoral. Gracias no solo por enseñarme un mundo que desconocía si no por formarme como investigadora. Gracias porque más que ser mi director de tesis eres un gran amigo.

También quiere expresar mi más sincera gratitud a las investigadoras: Dr. Almudena García Ruiz, codirectora de mi tesis, y Dr. María del Carmen López de las Hazas. Gracias por la paciencia y los buenos consejos. Gracias por que más que compañeras fueron como mis madres.

Agradezco enormemente a mis compañeros de trabajo, Lorena del Pozo, ¡¡¡pilli que hablábamos más de 8 horas diarias!!! Judit, que el laboratorio sin ti se viene abajo, Carmen, la súper mamá, Joao, Roberto, Belén, gracias a todos porque más que colegas, fueron como una familia.

También quiero agradecer a todo el personal de IMDEA, desde Esther en la entrada, Julia y Rubén manteniendo el edificio en orden para todos, Susana en los laboratorios y estar siempre pendiente de que funcionara el 7900 y a Josune por sus clases de PCR. A todos los demás trabajadores que cada día hacían lo posible por mantener a IMDEA Alimentación.

Agradezco al programa "Bolívar Gana con Ciencia" del Departamento de Bolívar (Colombia) y la fundación CEIBA por mi beca de doctorado.

Agradezco al Dr. Diego Felipe Tirado, porque si aquel diciembre de 2015 no se le hubiera ocurrido que yo podría ser doctora, no estuviera escribiendo ahora estas palabras.

Agradezco el apoyo del profesor Diofanor Acevedo por apoyarme durante la beca y a sus buenos consejos como profesor durante la carrera universitaria.

También quiero agradecer especialmente a Enrique Prieto Díaz, por ayudarme a obtener la beca, así como su confianza y buenos consejos por el futuro del país.

Agradezco también a aquellas personitas que me acompañaron con su amistad y su compañía durante estos últimos años en los que estuve lejos de mi país y no sé qué hubiera sido de mí sin ustedes: Dani, Tati, Adelin, Camila, Lorena Lee, Clark. Los llevo en mi corazón. A todos mis compis del Sancho 23, Alexis Nico, Tama, Rui, Scott, Sam, Patri, Andre, Kat y Beli...vaya que hicimos fiesta. Por último, más que un agradecimiento es una dedicatoria a mi familia, en especial a mi hermana Ela, mi alma gemela y por supuesto a Ruth. Esto es por ti y para ti. Te amo mamá.

Tabla de contenido

Resumen	iii
Abstract	vii
Abreviaturas	xiii
Abreviaturas de moléculas	xvii
1. Introducción	1
1.1 Enfermedades relacionadas con la alimentación.....	3
1.2 Obesidad y sobrepeso: pandemia del siglo XXI	5
1.3 Síndrome metabólico y factores asociados	6
1.3.1 Resistencia a la insulina y diabetes	7
1.3.2 Enfermedad cardiovascular	9
1.3.3 Aterosclerosis	11
1.3.4 Hipertensión	13
1.3.5 Dislipidemia	14
1.3.6 Enfermedad de hígado graso no alcohólico	15
1.4 Metabolismo lipídico.....	18
1.4.1 Metabolismo de AG y TG.....	20
1.4.2 Metabolismo del colesterol	22
1.4.3 Lipoproteínas del metabolismo lipídico	24
1.4.4 Factores de regulación molecular del metabolismo lipídico	28
1.4.5 Terapias emergentes en la alteración del metabolismo lipídico	29
1.5 Ácido ribonucleico (RNA)	30
1.6 ncRNAs	31
1.6.1 Clasificación de ncRNAs	32
1.6.2 MiRNAs	33
1.6.3 LncRNAs.....	40
1.7 Epigenética y ncRNAs en enfermedades metabólicas	43
1.8 Terapias dirigidas a RNAs	44
1.9 Modulación del epigenoma a través de la dieta	46
1.9.1 Ácidos Grasos	47
1.9.2 Polifenoles.....	55
1.10 Vesículas extracelulares	58

Tabla de contenido

1.11 Exosomas	60
1.11.1 Biogénesis de exosomas.....	61
1.11.2 Composición molecular de los exosomas	62
1.11.3 Mecanismo de transferencia de exosomas entre célula-célula.....	62
1.11.4 Contenido de RNA en exosomas.....	63
1.11.5 RNAs exosomales modulados por la dieta.....	64
2. Hipótesis y objetivos	67
Capítulo I Modulación de microRNAs circulantes por el consumo de aceite de palma en primate no humano.....	71
3.1 Introducción capítulo I	73
3.2 Materiales y Métodos.....	75
3.2.1 Cuidado de animales	75
3.2.2 Dieta experimental	75
3.2.3 Extracción de tejido hepático	77
3.2.4 Selección de miRNAs	78
3.2.5 Extracción de ácido ribonucleico (RNA)	78
3.2.6 Obtención de DNA complementario (cDNA).....	78
3.2.7 Detección de miRNAs.....	79
3.2.8 Validación de miRNAs	79
3.2.9 Análisis de posibles genes diana de miRNAs	79
3.2.10 Validación de genes diana.....	80
3.2.11 Análisis estadístico	80
3.3 Resultados	80
3.3.1 Detección de miRNAs.....	80
3.3.2 MiRNAs expresados en tejido hepático	82
3.3.3 Cambio de expresión en miRNAs modulados	83
3.3.4 Análisis de vías de señalización y predicción de dianas modulados por miRNAs	84
3.3.5 Cambio en la expresión de genes diana modulados por miRNAs bajo el consumo de aceite de palma híbrido	86
3.4 Discusión.....	87
3.5 Conclusión.....	90
Capítulo II microRNAs (miRNAs) secretados en respuesta a lipemia postprandial.....	95
4.1 Introducción Capítulo II.....	95

4.2 Materiales y Métodos	97
4.2.1 Modelo animal.....	97
4.2.2 Insulto lipídico.....	97
4.2.3 Recolección de muestras	97
4.2.4 <i>Screening</i> de c-miRNAs.....	98
4.2.5 Validación de c-miRNAs	98
4.2.6 Análisis de miRNAs en los tejidos bajo condición de lipemia postprandial en ratón	98
4.2.7 MicroARNs humanos transportados por vesículas extracelulares modulados por dietas con alto contenido graso (intervención lipídica en humanos).....	99
4.2.8 Aislamiento de exosomas a partir de plasma humano.....	99
4.2.9 Análisis bioquímico.....	100
4.2.10 Análisis bioinformático	100
4.2.11 Análisis estadístico	101
4.3 Resultados	101
4.3.1 <i>Screening</i> de c-miRNAs en plasma de ratón.....	101
4.3.2 Validación de c-miRNAs en respuesta a lipemia postprandial en plasma de ratón .	102
4.3.3 Cinética de c-miRNAs validados	106
4.3.4 Análisis de c-miRNAs en respuesta a la lipemia postprandial en tejido asociados al metabolismo lipídico de ratón	109
4.3.5 Análisis de c-miRNAs postprandiales en humano	117
4.3.6 Análisis bioinformático	118
4.4 Discusión.....	122
4.5 Conclusión.....	130
Capítulo III La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de RNAs no codificantes (ncRNAs) transportados por exosomas.....	133
5.1 Introducción capítulo III.....	133
5.2 Materiales y Métodos	135
5.2.1 Estudio de la población e intervención dietética	135
5.2.2 Aislamiento de Exosomas y RNA.....	136
5.2.3 <i>Screening</i> de lncRNAs	136
5.2.4 Validación de lncRNAs.....	137
5.2.5 <i>Screening</i> de mRNA.....	137
5.2.6 <i>Screening</i> de c-miRNAs.....	137
5.2.7 Validación de c-miRNAs	138
5.2.8 Análisis estadístico.....	138

Tabla de contenido

5.2.9 Análisis bioinformático	139
5.3 Resultados	140
5.3.1 <i>Screening</i> de lncRNAs circulantes	140
5.3.2 Validación de lncRNAs circulantes	141
5.3.3 <i>Screening</i> de mRNAs circulantes	143
5.3.4 Análisis bioinformático de posibles vías de señalización	144
5.3.5 <i>Screening</i> de c-miRNAs	148
5.3.6 Validación de c-miRNAs	152
5.3.7 Identificación de genes dianas de c-miRNA y posibles vías de señalización	158
5.4 Discusión	165
5.5 Conclusión	170
Capítulo IV Transporte de polifenoles a través de exosomas	171
6.1 Introducción capítulo IV	173
6.2 Materiales y Métodos	174
6.2.1 Reactivos	174
6.2.2 Preparación del extracto de proantocianidina de semilla de uva (EPSU)	175
6.2.3 Procedimiento experimental en animales	175
6.2.4 Aislamiento de exosomas	177
6.2.5 Identificación y cuantificación de compuestos fenólicos	177
6.2.6 Análisis estadístico	181
6.3 Resultados	181
6.3.1 Análisis de la biodistribución de compuestos fenólicos en muestras de suero	181
6.3.2 Evaluación de metabolitos derivados de microbios en exosomas después de la ingestión de EPSU	185
6.3.3 Análisis de métodos de aislamientos de exosomas y su influencia en el transporte de polifenoles: ultracentrifugación vs kit de precipitación de polímeros	186
6.4 Discusión	191
6.5 Conclusión	193
7. Discusión general	195
8. Conclusiones	205
9. Referencias bibliográficas	209
11. Datos complementarios	237

Resumen

Resumen

El incremento a nivel mundial de las enfermedades metabólicas como la diabetes, el hígado graso no alcohólico (NAFLD), y las enfermedades cardiovasculares (ECVs) han hecho necesario abordar nuevas estrategias tanto nutricionales como farmacológicas que nos ayuden a explorar los mecanismos moleculares que subyacen en los desequilibrios bioquímicos asociados a estas patologías del metabolismo.

Se ha descubierto que los RNAs que no codifican para proteína, RNA no codificantes (ncRNAs), tienen un papel fundamental en el metabolismo, debido a su capacidad de actuar de manera postranscripcional en la regulación génica. Por otro lado, también se ha descrito que la dieta o sus componentes pueden modular la expresión de los ncRNAs, convirtiéndolos en excelentes candidatos para el desarrollo de nuevas terapias que nos ayuden a contrarrestar el efecto de las enfermedades metabólicas anteriormente mencionadas. Teniendo en cuenta lo anterior, en la presente tesis doctoral evaluamos los efectos de tres suplementaciones dietéticas con alto contenido lipídico en los niveles de expresión de los ncRNAs, especialmente en los microRNAs (miRNAs).

El primer estudio se basó en una dieta suplementada con aceites de palma en exceso, en la cual se evaluaron los efectos del aceite de palma híbrido (*Elaeis oleifera* x *Elaeis guineensis*) (HP), en comparación con el aceite de palma africana (*Elaeis guineensis*), (AP) en el perfil de los miRNAs hepáticos, en un modelo de primate no humano, durante 3 meses. El análisis de los miRNAs en el hígado mostró una modulación selectiva de los miRNAs miR-592, miR-488-3p-1, miR-339-3p, miR-17-5p-1, miR-877-5p, miR-15b-5p, miR-484-1, miR-4745-5p, let-7b-5p y miR-25-3p por el HP, algunos de los cuales tienen genes diana implicados en las vías génicas de moléculas de adhesión celular y de peroxisomas. Los resultados obtenidos sugieren que el consumo de aceite de HP debe ser monitoreado cuidadosamente, ya que su consumo excesivo en comparación con el de AP podría implicar importantes alteraciones del metabolismo hepático e incluso podría inducir al desarrollo de enfermedades como la NAFLD.

En un segundo estudio se evaluó el efecto de la ingesta aguda lipídica sobre los miRNAs, bajo el estado de lipemia postprandial, tanto en ratón como en humanos. En total, se evaluaron 641 miRNAs circulantes (c-miRNAs) en plasmas de ratones dos

horas después de la ingesta. También se utilizó un modelo de ratón KO *Dicer1*, específico de intestino, para identificar posibles miRNAs secretados. Finalmente, se validaron 10 c-miRNAs que respondieron a la lipemia postprandial y a los ratones *Dicer1* como posibles miRNAs intestinales, incluidos el miR-206-3p, miR-543-3p, miR-466c-5p, miR-27b-5p, miR-409-3p, miR-340-3p, miR-1941-3p, miR-10a-3p, miR-125a-3p y miR-468-3p. El análisis de sus posibles tejidos diana mostraron un enriquecimiento de miRNAs seleccionados en hígado, intestino, cerebro o músculo esquelético. En cuanto a los estudios en humano, el miR-206, miR-27b-5p y miR-409-3p demostraron ser modulados por la ingesta aguda lipídica. El análisis de sus genes diana reveló su participación potencial en el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y vías de señalización CCKR en humanos. Por lo tanto, nuestros resultados demuestran que ciertos miRNAs se liberan en la circulación en respuesta a las dietas con alto contenido graso, proponiéndolos como posibles nuevas dianas terapéuticas del metabolismo de los lípidos para el tratamiento de enfermedades como la ECV.

En un tercer estudio, realizado en humanos, se caracterizó los ncRNAs transportados por exosomas. Con el objetivo de caracterizar aquellos ncRNAs como los RNA no codificantes “largos” (lncRNAs) y miRNAs transportados por exosomas que respondan a la dieta mediterránea (DM). Los análisis incluyeron la recolección de muestras de plasmas, a tiempo basal y después de 1 año de las intervenciones dietéticas, el cual incluyó tres grupos experimentales: la DM más una suplantación con aceite de oliva virgen extra (AOVE) o frutos secos (FS) y un grupo de dieta baja en grasas (DBG). Los resultados indican que no hubo cambio en la expresión de los lncRNAs pertenecientes al grupo de DBG, mientras que la DM+AOVE indujo el cambio de expresión de CAGNA1G, CTD-2316B1.2, RP11-281015.4 y el LINC01430. Respecto al grupo DM+FS, hubo cambio en la expresión de LINC00477, SEMA6-AS1, CTC-286N12.1, CTD-2316B1.2, RP11-281015.4, LINC01430, TXNDC12, LINC00637, LOC100506747. Por otro lado, los análisis realizados en miRNAs transportados por exosomas indican que 22 c-miRNAs mostraron un cambio en su expresión debido alguna de las dietas estudiadas (miR-215-5p, miR-10a-5p, miR-21-5p, miR-210-3p, miR-34b-5p, miR-29c-3p, miR-106a-5p, miR-107, miR-20b-5p, miR-20a-5p, miR-103a-3p, miR-1224-5p, miR-151a-3p, hsa-miR-1246, miR-17-5p, miR-23a-3p, miR-222-3p, miR-320b, miR-193b-3p, miR-22-3p, miR-125a-3p y miR-28-5p). Los análisis

bioinformáticos de los miRNAs expresados diferencialmente y sus genes diana validados sugieren que ciertas vías metabólicas fueron moduladas por las intervenciones dietéticas, como el PI3K-Akt y AMPK, para la DBG, las vías PI3K-Akt, NF-kappa B, HIF-11, y resistencia a la insulina para la DM+AOVE, y FoxO, PI3K-Akt, AMPK, p53 y HIF-1 para la DM+FS. Este estudio demuestra que la DM, después de 1 año de duración, modula el contenido de ncRNAs en exosomas, lo cual podría explicar los efectos beneficiosos que se le atribuyen a esta dieta, como por ejemplo su protección frente a enfermedades de tipo cardiovascular.

Finalmente, también se comprobó si los compuestos bioactivos de la dieta, como son los polifenoles, pueden ser transportados directamente por exosomas. Para ello, se realizó un análisis en ratas con el fin de determinar si los polifenoles pueden ser transportados por vesículas extracelulares. En este estudio los animales ingirieron un extracto dietético de polifenoles de semilla de uva (EPSU). El plasma fue extraído a las 3 y 7 horas después de la ingesta, para su posterior extracción de exosomas y cuantificación de los polifenoles y sus metabolitos. Los resultados del análisis cuantitativo de LC-MS/MS registraron un mínimo de polifenoles en exosomas plasmáticos, lo que sugiere la necesidad de realizar más estudios que comprueben los mecanismos de transporte de estos compuestos bioactivos.

En conclusión, nuestros estudios indican que las dietas o suplementaciones con alto contenido lipídico modulan la expresión de ncRNAs, así como una posible participación en las vías génicas asociadas especialmente al metabolismo lipídico y sus mecanismos de transporte entre célula-célula. En este sentido, el estudio del transporte de compuestos bioactivos a través de los exosomas podría ayudarnos a comprender los mecanismos moleculares asociados a los factores de riesgo y patologías del síndrome metabólico.

Abstract

Abstract

The worldwide increase in metabolic diseases such as diabetes, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and cardiovascular disease (CVD) has made it necessary to address new nutritional and pharmacological research strategies to help us explore the molecular mechanisms underlying the biochemical imbalances associated with these metabolic pathologies.

It has been discovered that non-protein-coding RNAs (ncRNAs) play a fundamental role in metabolism, due to their capacity to act post-transcriptionally in gene regulation. On the other hand, it has also been described that diet or its components can modulate the expression of ncRNAs, making them excellent candidates for the development of new therapies to help us counteract the effect of the metabolic diseases. Considering the above, in the present doctoral thesis we evaluated the effects of 3 dietary supplementations with high lipid content on the expression levels of ncRNAs, especially microRNAs (miRNAs).

The first study was based on a diet supplemented with excess palm oils, in which the effects of hybrid palm oil (*Elaeis oleifera* x *Elaeis guineensis*) HP, compared to African palm oil (*Elaeis guineensis*), AP on the profile of liver miRNAs were evaluated in a non-human primate model for 3 months. Analysis of miRNAs in the liver showed selective modulation of miRNAs miR-592, miR-488-3p-1, miR-339-3p, miR-17-5p-1, miR-877-5p, miR-15b-5p, miR-484-1, miR-4745-5p, let-7b-5p and miR-25-3p by HP, some of which have target genes involved in cell adhesion molecule and peroxisome gene pathways. The results obtained suggest that HP oil consumption should be very carefully monitored, since its excessive consumption compared to that of PA could imply important alterations in liver metabolism and could even induce the development of diseases such as NAFLD.

In a second study, the effect of acute lipid intake on miRNAs under postprandial lipemia was evaluated in both mice and humans. In total, 641 circulating miRNAs (c-miRNAs) were evaluated in mouse plasmas 2 hours after ingestion. An intestine-specific mouse model KO *Dicer1*, was also used to identify potential secreted miRNAs. Finally, 10 c-miRNAs that responded to postprandial lipemia and *Dicer1* mice were

validated as potential intestinal miRNAs, including miR-206-3p, miR-543-3p, miR-466c-5p, miR-27b-5p, miR-409-3p, miR-340-3p, miR-1941-3p, miR-10a-3p, miR-125a-3p and miR-468-3p. Analysis of their potential target tissues showed an enrichment of selected miRNAs in liver, intestine, brain, or skeletal muscle. As for human studies, miR-206, miR-27b-5p and miR-409-3p were shown to be modulated by acute lipid intake. Analysis of their target genes revealed their potential involvement in platelet-derived growth factor (PDGF) and CCKR signaling pathways in humans. Thus, our results demonstrate that certain miRNAs are released into the circulation in response to high-fat diets, proposing them as potential new therapeutic targets of lipid metabolism for the treatment of diseases such as CVD.

In a third study, performed in humans, exosome-transported ncRNAs were characterized. The aim was to characterize those ncRNAs such as "long" non-coding RNAs (lncRNAs) and miRNAs transported by exosomes that respond to Mediterranean diet (DM). Analyses included the collection of plasma samples, at baseline and after 1 year of dietary interventions, which included three experimental groups: the DM + extra virgin olive oil (AOVE) or nuts (FS) supplementation and a low-fat diet (DBG) group. The results indicate that there was no change in expression in lncRNAs belonging to the DBG group, while DM+AOVE induced the change in expression of CAGNA1G, CTD-2316B1.2, RP11-281015.4 and LINC01430. Regarding the DM+FS group, there was change in the expression of LINC00477, SEMA6-AS1, CTC-286N12.1, CTD-2316B1.2, RP11-281015.4, LINC01430, TXNDC12, LINC00637, and LOC100506747. On the other hand, the analyses performed on miRNAs transported by exosomes indicate that 22 c-miRNAs showed a change in their expression due to some of the diets studied (miR-215-5p, miR-10a-5p, miR-21-5p, miR-210-3p, miR-210-3p, miR-34b-5p, miR-29c-3p, miR-106a-5p, miR-107, miR-20b-5p, miR-20a-5p, miR-103a-3p, miR-1224-5p, miR-151a-3p, hsa-miR-1246, miR-17-5p, miR-23a-3p, miR-222-3p, miR-320b, miR-193b-3p, miR-22-3p, miR-125a-3p and miR-28-5p). Bioinformatic analyses of differentially expressed miRNAs and their validated target genes suggest that certain metabolic pathways were modulated by dietary interventions, such as PI3K-Akt and AMPK, for GDD, PI3K-Akt, NF-kappa B, HIF-11, and insulin resistance pathways for DM+AOVE, and FoxO, PI3K-Akt, AMPK, p53, and HIF-1 for DM+FS. This study demonstrates that DM, after 1 year of duration, modulates the content of ncRNAs in

exosomes, which could explain the beneficial effects attributed to this diet, for example, its protection against cardiovascular diseases.

Finally, we also analyzed if dietary compounds, such as polyphenols, can be directly transported by exosomes. An analysis was performed in rats to determine whether polyphenols can be transported by extracellular vesicles. Therefore, the animals ingested a dietary grape seed polyphenol extract (EPSU). Plasma was extracted at 3 and 7 hours after ingestion for subsequent exosome extraction and quantification of polyphenols and their metabolites. The results of quantitative LC-MS/MS analysis recorded minimal polyphenols in plasma exosomes, suggesting the need for further studies to verify the transport mechanisms of these bioactive compounds.

In conclusion, our studies indicate that diets or supplementation with high lipid content modulate the expression of ncRNAs, and that their possible participation in the gene pathways associated especially with lipid metabolism and their cell-cell transport mechanism, for example through exosomes, could help us to understand the molecular mechanisms associated with the risk factors and pathologies of SM.

Abreviaturas

- (AOVE) Aceite de oliva virgen extra
- (AP) Aceite de palma africano
- (C) Grupo control
- (CDM) Compuestos derivados de microorganismos
- (CL)* Lisado celular “*Cellular lysate*”
- (CNM) Compuestos no metabolizados
- (DASH)* Dieta de enfoque alimentario para detener la hipertensión, “*Dietary Approaches to Stop Hypertension*”
- (DAVID)* Datos para Anotación, Visualización y Descubrimiento Integrado, “*Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery*”
- (DBG) Dieta baja en grasa
- (DM) Dieta mediterránea
- (DM+AOVE) Dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra
- (DM+FS) Dieta mediterránea enriquecida con una mezcla de frutos secos
- (dPCR)* PCR digital, “*Digital PCR*”
- (DT2) Diabetes mellitus tipo 2
- (ECV) Enfermedad cardiovascular
- (ENCODE)* Enciclopedia de Elementos de ADN, “*Encyclopedia of DNA Elements*”
- (EPSU) Extracto de proantocianidinas de semillas de uva
- (ESCRT)* Complejo de clasificación necesarios para la maquinaria de transporte, “*Endosomal sorting complexes required for transport*”
- (EX) Fracción de exosomas
- (FANTOM)* Anotación funcional del genoma de los mamíferos, “*Functional ANnotation Of the Mammalian genome*”
- (FDR)* Índice de detección de errores, “*False discovery rate*”
- (FS) Frutos secos

Abreviaturas

- (GO)* Ontología génica, “*Gene Ontology*”
- (HFD)* Dieta de alto contenido en grasa, “*High fat diet*”
- (HGNC)* Comité de Nomenclatura Genética de HUGO, “*Gene Nomenclature Committee*”
- (HP) Aceite de palma híbrido
- (HUGO)* Organización del Genoma Humano, “*Human Genome Organization*”
- (IBP)* *Indian Buffet Process*
- (ILA) Ingesta lipídica aguda
- (IMC) Índice de masa corporal
- (KEGG)* Enciclopedia de Genes y Genomas de Kyoto, “*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*”
- (KO)* Ratón mutante específico para miRNAs intestinales *Dicer1*, “*Knockout mouse specific to Dicer1*”
- (LDD) Límite de detección de la curva de calibración
- (LDC) Límite de cuantificación
- (MDL) Límite de detección del método
- (MFII) Metabolitos de fase II
- (MQL) Límite de cuantificación del método
- (MW) Marcador de peso molecular
- (NAFLD)* Enfermedad del hígado graso no alcohólico, “*Non alcoholic fatty liver disease*”
- (NASH)* Esteatohepatitis no alcohólica, “*Non alcoholic steatohepatitis*”
- (NGS)* Secuenciación de nueva generación, “*Next-generation sequencing*”
- (NPC1L1) Transportador de colesterol intracelular 1
- (OM) Metabolitos de origen mixto
- (OMS) Organización mundial de la salud
- (ORF)* Marco de lectura abierta, “*Open reading frame*”

- (PCR)* Reacción en cadena de la polimerasa, “*Polymerase chain reaction*”
- (PPI)* Redes de interacción proteína-proteína, “*Protein–protein interactions*”
- (REL) Retículo endoplasmático liso
- (RER) Retículo endoplasmático rugoso
- (RIN) Número de integridad de RNA
- (RISC)* Complejo silenciador inducido por RNA, “*RNA-induced silencing complex*”
- (ROS) Especies reactivas de oxígeno
- (RT-qPCR) * Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa, “*Quantitative reverse transcription PCR*”
- (SM) Síndrome metabólico
- (SN) Fracción del sobrenadante
- (VE) Vesículas extracelulares
- (WT)* Ratón tipo natural, “*Wild type mouse*”
- (%GC) Porcentaje de grasa corporal

**abreviaturas nombradas por su nombre en inglés, debido a que son reconocidas en este formato dentro de la comunidad científica.*

Abreviaturas de moléculas

- (ABCA1) Transportador *ATP* del casete de unión *AI*
- (ABCG1) Miembro de la subfamilia G del casete de unión de ATP 1
- (ABCG5) Miembro de la subfamilia G del casete de unión de ATP 5
- (ABCG8) Miembro de la subfamilia G del casete de unión de ATP 8
- (ACAT) Acetil-coenzima A acetiltransferasa
- (ACSL4) Acil-CoA sintetasa de cadena larga 4
- (ACSL6) Acil-CoA sintetasa de cadena larga 6
- (AG) Ácidos grasos
- (AGO2) Proteína Argonauta 2
- (AKT1) Serina/treonina quinasa 1
- (ALCAM) Molécula de adhesión de células de leucocitos activada
- (APOA1) Apolipoproteína A1
- (APO-B100) Apolipoproteína B100
- (APO-B48) Apolipoproteína B48
- (APO-C2) Apolipoproteína C2
- (ATXN1L) *Ataxin 1 Like*
- (CACNA1C) Subunidad alfa1 C de canal regulado por voltaje de calcio
- (CKKR) Receptor de colecistoquinina
- (CCND1) Ciclina D1
- (CDK1) Quinasa dependiente de ciclina 1
- (cDNA)* ADN complementario “*Complementary DNA*”
- (CETP) Proteína de transferencia de éster de colesterol
- (chREBP) Proteína de unión a elementos que responde a carbohidratos
- (CLA)* Ácido linoleico Conjugado “*Conjugated Linoleic Acid*”
- (CLDN11) Claudin 11

Abreviaturas de moléculas

(c-miRNAs) * MiRNAs circulantes “*Circulating miRNAs*”

(COL4A3BP) Proteína de unión al colágeno tipo IV alfa-3

(CROT) Carnitina O-Octanoiltransferasa

(DHA)* Ácido docosahexaenoico “*Docosahexaenoic acid*”

(DNA)* Ácido desoxirribonucleico “*Deoxyribonucleic acid*”

(DPA)* Ácido docosapentaenoico “*Docosapentaenoic acid*”

(ECA) Enzima convertidora de angiotensina

(EDTA)* Ácido etilendiaminetetraacético “*Ethylenediaminetetraacetic acid*”

(EGCG) Galato de epigallocatequina

(EPA)* Ácido eicosapentaenoico “*Eicosapentaenoic acid*”

(EXP5) Proteína exportina 5

(Factor nuclear-kappaβ) Factor de transcripción NF-κβ

(FAM160A2) Familia con semejanza de secuencia 160 Miembro A2

(FASN) Sintetasa de ácido grasos

(FAT/CD36) Translocasas de ácidos grasos

(FATP) Proteínas transportadoras de ácidos grasos

(HDL)* Lipoproteína de alta densidad “*High density lipoprotein*”

(HMG-CoA) 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

(HMGCS) 3-hidroxi 3-metilglutaril-coenzima A sintasa

(HMGCR) 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa

(HNF4A) Factor nuclear de los hepatocitos 4 Alfa

(ICAM)* Moléculas de adhesión intercelular “*Intercellular adhesion molecules*”

(IDL)* Lipoproteína de densidad intermedia “*Intermediate density lipoprotein*”

(IGF) Factor de crecimiento tipo insulina

(IGF1R) Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1

(IL-1β) Interleucina-1 β

(IL-6) Interleucina-6

(IGF) Factor de crecimiento tipo insulina

(IbLDL): LDL de gran flotabilidad LDL I (grande) y LDL II (intermedio)*

(LCAT) Lecitin colesterol acil transferasa

(LDL)* Lipoproteína de baja densidad “*Low density lipoprotein*”

(LDL-ox) LDL oxidadas

(LDLR) Receptor de lipoproteínas de baja densidad

(LncRNAs)* RNA largos que no codifican proteínas “*Long non-coding RNAs*”

(LXR α) Receptor alfa de hígado X

(MAPK1) Proteína quinasa 1 activada por mitógeno

(MAPK10) Proteína quinasa 10 activada por mitógeno

(miRNAs)* microARNs “*MicroRNAs*”

(mRNA)* ARN mensajero “*Messenger RNA*”

(MTTP) Proteína de transferencia microsomal de triglicéridos

(MYC)* Protooncogen

(NADPH) Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

(NCAM1) Molécula de adhesión de la célula neuronal 1

(ncRNAs)* ARNs que no codifican proteínas, “*Non coding RNAs*”

(ORAI2) Modulador de calcio activado por liberación de calcio

(PACT) Proteína de unión a RNA de doble cadena

(PANK19) Pantotenato quinasa 1

(PCSK9) Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

(PDGF) Factor de crecimiento derivado de plaquetas

(PECR) Peroxisomal trans-2-enoil-CoA reductasa

(PLK1) Quinasa tipo 1

(POU2F1) POU Clase 2 Homeobox 1

Abreviaturas de moléculas

- (PNPLA3) Proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina
- (Pol II) RNA polimerasa II
- (PPAR α) Receptor alfa activada por proliferador de peroxisomas
- (PPARG) Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma
- (PPAR- γ) Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma
- (Proteínas SMAD) *Mothers Against Decantaplegic homolog*
- (PTEN) Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa
- (PTPN2) Proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 2
- (RNA)* Ácido ribonucleico “*Ribonucleic Acid*”
- (ROR1) Tirosina quinasa neurotrófica, relacionada con el receptor 1
- (rRNA)* ARN ribosomales “*Ribosomal RNA*”
- (SCAP) Proteína activadora de escisión de SREBP2
- (SDC2) *Syndecan 2*
- (sdLDL): LDL denso pequeño LDL III (pequeño) y LDL IV (muy pequeño)
- (SIGLEC1) Ácido siálico adherido a Ig como la lectina 1
- (siRNA)* ARN de interferencia cortos endógenos “*Small interfering RNA*”
- (SPCS2) Complejo de peptidasa de señal subunidad 2
- (SIRT1) Sirtuína-1 desacetilasa dependiente de NAD
- (snRNA)* ARNs nucleares pequeños “*Small nuclear RNA*”
- (SOX5) Factor de transcripción SOX-5
- (SPECC1) Antígeno espermático con homología de calponina y dominios en espiral 1
- (SR-B1) Receptor Scavenger clase B tipo 1 (SRC) Protooncogen SRC, tirosina quinasa no receptora
- (SRE)* Elemento de respuesta de esteroides “*Sterol response element*”
- (SREBP) Proteína de unión reguladora de esteroides
- (SREBP1c) Proteína de unión reguladora de esterol-1C

- (SRGAP2) *SLIT-ROBO Rho* GTPasa activadora proteína 2
- (STEAP2) Metaloreductasa
- (STRBP) Proteína de unión a RNA perinuclear espermática
- (TCF7L2) Factor de transcripción 7
- (TG) Triglicérido
- (TIM-4) Molécula-4 que contienen dominio mucina
- (TNF- α) Factor de necrosis tumoral–alfa
- (TP53) Proteína tumoral p53
- (TRBP) *HIV-1 transactivation responsive element (TAR) RNA binding Protein*
- (tRNA)* ARN de transferencia “*Transfer RNA*”
- (TSG101) Gen 101 de susceptibilidad tumoral
- (UBN2) Ubinucleína 2
- (VLDL)* Lipoproteína de muy baja densidad
- (ZBTB43) Dedo de zinc y dominio BTB que contiene 43
- (ZNF248) Proteína de dedos de zinc 248

Los nombres de moléculas como genes y proteínas mantienen su sigla como se nombran en la base de datos Genecards.

**abreviaturas nombradas por su nombre en inglés, debido a que son reconocidas en este formato dentro de la comunidad científica.*

Introducción

1. Introducción

1.1 Enfermedades relacionadas con la alimentación

Uno de los principales problemas relacionados con la alimentación es la malnutrición ¹, la cual se define como el resultado de un desbalance energético producido por la dieta. En este sentido, vivimos en dos mundos paralelos en estado de malnutrición. Por un lado, existe una sociedad que carece del aporte energético mínimo necesario para vivir, desarrollando problemas de la salud como la emaciación, el retraso en el crecimiento y la insuficiencia ponderal, lo que llevaría al desarrollo de ciertas patologías como las enfermedades pulmonares, la osteoporosis, la sarcopenia ²⁻⁴ y hasta incluso la muerte en las poblaciones más vulnerables ⁵. Por otro lado, encontramos una población envuelta en la obesidad y el sobrepeso, lo que conlleva al desarrollo de patologías crónicas no transmisibles como, por ejemplo, las enfermedades metabólicas (**Figura 1.1**).

En relación con estos dos mundos paralelos, en el año 2014 la organización mundial de la salud (OMS) comunicó que 1.900 millones de adultos padecían sobrepeso u obesidad, mientras que 462 millones de personas tenían insuficiencia ponderal. Este dato refleja que, en la población adulta la malnutrición por exceso de alimento es aproximadamente 4 veces superior a la población desnutrida. En el año 2016, la OMS informó que de los 1900 millones de adultos con sobrepeso, 650 millones padecían obesidad, destacando además que en los últimos 50 años se ha triplicado el número de individuos con obesidad y sobrepeso ⁶. En cuanto a la población infantil, en el año 2016, la OMS advirtió que 52 millones de niños menores de 5 años tenían emaciación, de los cuales 17 millones padecían emaciación grave, y 15 millones sufrían retraso del crecimiento, mientras que 41 millones tenían sobrepeso u obesidad. Estos datos reflejan que, a diferencia de la población adulta, la población infantil está expuesta a una mayor vulnerabilidad asociada a la desnutrición ⁷.

Superar esta crisis alimentaria a nivel mundial se ha convertido en uno de los mayores obstáculos para las entidades de salud públicas internacionales, ya que mejorar la seguridad alimentaria y la malnutrición en todas sus formas (la desnutrición, las carencias de micronutrientes, el sobrepeso y la obesidad) va más allá de conseguir alimentos suficientes para sobrevivir. La alimentación de las personas, y en especial la

Introducción

de las poblaciones más vulnerables como niños y mujeres en estado de embarazo o lactancia, debe reunir tanto los nutrientes, como el aporte calórico necesario para una alimentación completa, es decir, que además de una dieta necesaria para subsistir, también deberá tener un contenido nutricional adecuado ⁸. No obstante, uno de los principales obstáculos es el elevado costo de los alimentos nutritivos y la escasa accesibilidad a las dietas saludables, especialmente en el caso de las familias numerosas. Lo cierto es que el tema de la malnutrición, especialmente la obesidad y el sobrepeso, ha aumentado de manera significativa, convirtiéndose en una epidemia a nivel mundial. Teniendo en cuenta que es un tema que se debe manejar bajo una estrategia preventiva, en el año 2016 la OMS publicó un conjunto, exhaustivo e integrado, de recomendaciones para combatir la obesidad infantil, al ser esta población que padecerá de esta condición en los próximos años. A su vez, hizo un llamamiento a los gobiernos para promover algunas actividades con el propósito de reducir el riesgo de obesidad. Entre las acciones recomendadas podemos destacar el aumento del consumo de alimentos saludables y reducción de la ingesta de alimentos no saludables y bebidas azucaradas, incremento de la actividad física, mantener el control del peso corporal y promover la lactancia materna ⁹.

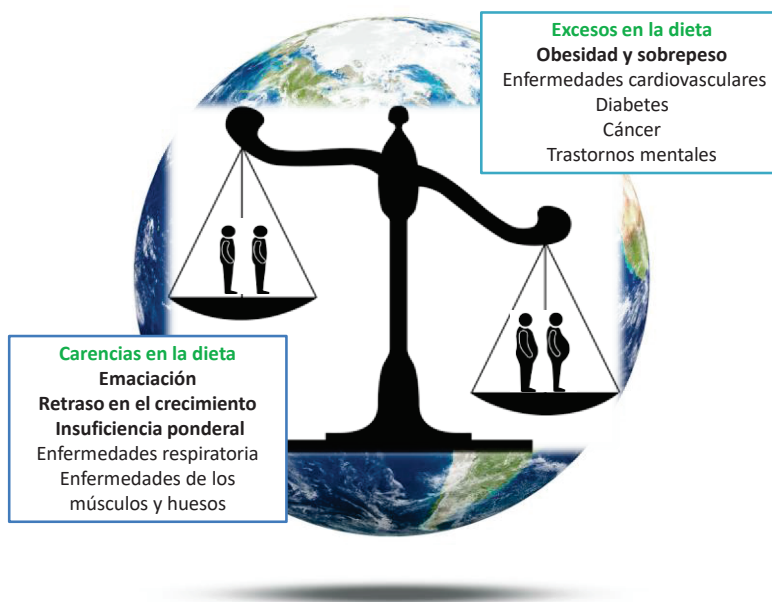


Figura 1.1 Enfermedades ocasionadas por la malnutrición a nivel mundial.

1.2 Obesidad y sobrepeso: pandemia del siglo XXI

La actual pandemia de la obesidad plantea un importante problema de salud pública, debido a su asociación con varias enfermedades crónicas. El índice de masa corporal (IMC) y la adiposidad total están directamente correlacionados con el riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas a nivel poblacional ¹⁰. Este hecho, tiene implicaciones de largo alcance y de alto costo, ya que el peso excesivo contribuye al desarrollo de numerosas enfermedades, incluidas las enfermedades cardiovasculares (ECVs), la diabetes y algunos tipos de cáncer, y es considerado como un factor de riesgo en trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad. Bajo este contexto, el exceso de peso en la población se ha convertido en una de las causas del aumento de los costes de la atención médica, representado en los últimos años más de 2,8 millones de muertes por año en el mundo ¹¹.

La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el IMC en la práctica clínica ¹². Sin embargo, la OMS define la obesidad como un exceso de grasa corporal que induce a algún problema en la salud y sugiere además que el IMC sea una guía aproximada de la composición corporal, ya que las personas con IMC similar pueden presentar diferentes grados de grasa. Por tal motivo, la definición ideal de obesidad debería incluir una evaluación de la composición corporal para determinar el porcentaje de grasa corporal (% GC), aunque el problema repercute en que no existen medidas universales para el % GC, ya que estos podrían variar entre la raza, la edad, el sexo y otros factores. Por ello, el % GC más comúnmente utilizado para la definición de obesidad es de >35% para mujeres y >25% en el caso de los hombres. La utilidad del IMC para evaluar la obesidad no es del todo confiable debido principalmente a su incapacidad de diferenciar entre grasa, músculo y peso esquelético. A su vez, un IMC dentro del rango normal no excluye un aumento de la masa grasa y un mayor riesgo cardiometabólico; más cuando se ha demostrado que estos pacientes con un alto % GC total o circunferencia de la cintura, pero con un IMC normal, tienen un mayor riesgo de síndrome metabólico (SM), cardiopatía coronaria y mortalidad ¹³.

Estudios epidemiológicos han descrito que la ocurrencia de los trastornos metabólicos varía entre el 20% y el 45% de la población. En cuanto al efecto de la obesidad extrema sobre la mortalidad, ésta es mayor entre los adultos mayores que entre los jóvenes,

mayor entre los hombres que entre las mujeres y mayor entre los blancos que entre los negros ¹⁴. Además, es importante resaltar que la obesidad abdominal es el componente que se observa con mayor frecuencia en varios tipos de enfermedades y se espera que aumente aproximadamente el 53% en el año 2035 ¹⁵.

Debido a la alta asociación entre la obesidad y el SM, a continuación, se procede a definir su concepto y los factores en la salud asociados a ello.

1.3 Síndrome metabólico y factores asociados

En la actualidad, la definición del SM se encuentra bajo debate, y sus primeras referencias fueron empleadas a finales del siglo XX, donde se introdujo el concepto de "Síndrome X" como una agregación de factores de riesgo como la resistencia a la insulina, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y el colesterol ¹⁶. Su definición oficial se introdujo en 1998, cuando la OMS estableció el SM como el conjunto de fisiopatologías que incluía la resistencia a la insulina, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la microalbuminuria, siendo la resistencia a la insulina el factor de riesgo más importante ¹⁷. A partir de entonces su concepto se ha ido actualizando y hoy en día, podríamos relacionar el SM como una agrupación de compuestos como lípidos y glúcidos que reflejan el exceso en la dieta, un estilo de vida sedentario con poca actividad física y la acumulación de la adiposidad. Así mismo, el SM está directamente asociado con el sobrepeso y la obesidad e incluye la agrupación de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia y presión arterial elevada y se asocia con otras comorbilidades que incluyen el estado protrombótico, el estado proinflamatorio, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), los trastornos reproductivos ¹⁸, los trastornos mentales y cáncer, entre otras afectaciones (**Figura 1.2**).

Lo cierto, es que en la actualidad el concepto del SM sigue sin tener una definición exacta, y hasta la fecha existen más de 86.000 publicaciones relacionadas en la base de datos Pubmed. La falta de un consenso sobre su definición o uso para el diagnóstico de las enfermedades del metabolismo como la enfermedad coronaria o la diabetes requiere de una mayor uniformidad en los parámetros necesarios para el diagnóstico de este síndrome, como lo son las medidas de biomoléculas del metabolismo de los lípidos o la

glucosa o los hábitos de estilo de vida como la dieta, el ejercicio físico, el consumo de tabaco o simplemente la predisposición genética o hasta incluso la microbiota^{19–21}.

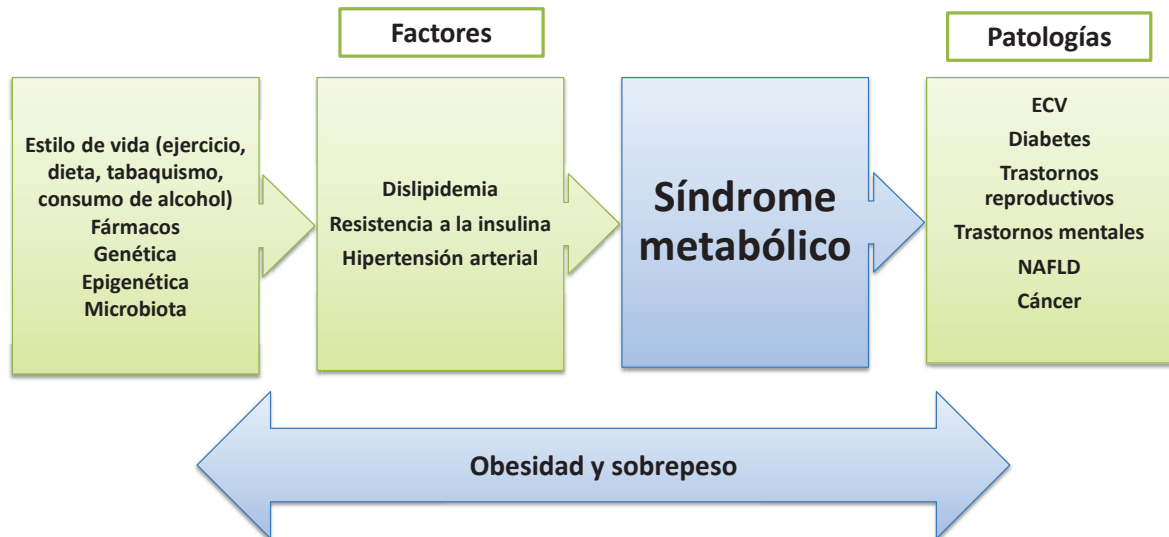


Figura 1.2 Factores y patologías asociadas al SM.

Lo más preocupante, y como habíamos señalado anteriormente, es que la prevalencia del SM y las enfermedades asociadas a él están aumentando en proporciones epidémicas no solo en los países del hemisferio norte, sino también en las naciones en vía de desarrollo. Por lo tanto, la modificación del estilo de vida y la pérdida de peso deben ser fundamentales para tratar o prevenir el SM y sus factores.

A continuación, se describen algunas de las enfermedades relacionadas con el SM y los factores de riesgo de obesidad y sobrepeso.

1.3.1 Resistencia a la insulina y diabetes

La insulina es la principal hormona anabólica que promueve la deposición de energía de carbono en el cuerpo. El transporte de la insulina en el metabolismo está asociado a mecanismos intracelulares que requieren de una alta coordinación, comenzando por su producción en las células β del páncreas, hasta su eliminación parcial por parte de los hepatocitos del hígado, seguida de su liberación y acción sobre el endotelio vascular y sus funciones a nivel del cerebro, fibras musculares y adipocitos, los cuales son sus principales órganos de acción, para finalmente terminar con la degradación de la insulina en el riñón²².

Introducción

La acción de la insulina es consecuencia de su unión a su receptor de membrana plasmática, transmitiéndose a través de la célula mediante una serie de interacciones proteína-proteína. En concreto, dos cascadas principales de interacciones proteína-proteína median la acción de la insulina intracelular. Una de ellas, está involucrada en la regulación del metabolismo intermedio, mientras que la otra juega un papel importante en el control de los procesos de crecimiento y la mitosis. La regulación de estas dos vías distintas puede disociarse, dando lugar a lo que se conoce como resistencia a la insulina, la cual clínicamente se define como la incapacidad de la insulina, ya sea de tipo exógena o endógena, para aumentar la captación y utilización de glucosa en el cuerpo. Algunas de las posibles causas subyacentes al desarrollo de la resistencia a la insulina y al síndrome de resistencia a la insulina involucran alteraciones en las dos vías de regulación citadas, ya sea a nivel de anomalías genéticas de una o más proteínas de la cascada de acción de la insulina, de desnutrición fetal y del aumento de la adiposidad visceral ²³.

Existe una variedad de factores fisiopatológicos implicados en la resistencia a la insulina ²⁴. Aunque la naturaleza exacta de estos factores no se comprende completamente, se acepta ampliamente que el estrés oxidativo, la inflamación y los factores genéticos, habituales, ambientales y otros factores epigenéticos juegan un papel importante, lo que ha hecho que en las últimas dos décadas, se haya logrado avances significativos en el esclarecimiento de importantes mecanismos asociados con la resistencia a la insulina, como las enfermedades cardiometabólicas y la diabetes ²⁵.

En cuanto a la diabetes, encontramos 4 tipos: diabetes tipo 1, definida como una enfermedad autoinmune inducida por el daño en las células β pancreáticas por el sistema inmunológico; la diabetes mellitus tipo 2 (DT2), que presenta un estado de alteración de la insulina que indica “resistencia a la insulina” y a su vez un agotamiento de las células β ; la diabetes mellitus gestacional que se produce normalmente después del segundo trimestre de gestación sin síntomas previos de diabetes y algunos tipos más raros de diabetes que se deben a efectos secundarios de medicamentos recetados en el tratamiento de enfermedades endocrinas. De todos los tipos de diabetes, la tipo 1 y tipo 2 son las más comunes. En relación al tratamiento de la diabetes tipo 1, se requiere de un

suministro constante de insulina exógena, mientras que la DT2 también se trata mediante el suministro exógeno de insulina en las etapas avanzadas de la enfermedad ²⁶.

Tanto la resistencia a la insulina como el SM son el resultado de la interacción de factores ambientales y genéticos, pero el trasfondo a nivel molecular de estas enfermedades sigue siendo algo confuso, a pesar de que los primeros estudios genéticos familiares proporcionaron pruebas sólidas de que existe una base genética tanto para la resistencia a la insulina como para los factores individuales del SM ²⁷.

Hoy en día el tratamiento de la resistencia a la insulina se basa en el uso de agentes antidiabéticos sensibilizantes como las tiazolidinedionas. Por otro lado, y debido a que un estilo de vida sedentario ²⁸ y la obesidad están estrechamente relacionados con el riesgo de resistencia a la insulina y el aumento de la mortalidad por ECV ^{29,30}, las asociaciones estadounidenses de diabetes y corazón recomiendan la pérdida de peso y el aumento de la actividad física para reducir las ECVs y prevenir el desarrollo de DT2 al mejorar la sensibilidad a la insulina y preservar la función de las células β ³¹.

1.3.2 Enfermedad cardiovascular

Las ECV constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial, estimándose que alrededor de 23,6 millones de personas morirán por esta causa en el año 2030 ³², principalmente por enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares.

La ECV está constituida por un grupo de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos dentro de las cuales encontramos: la aterosclerosis, la hipertensión (presión arterial alta), la enfermedad coronaria (ataque cardíaco), la enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular), la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad cardíaca reumática, la cardiopatía congénita y las cardiomiopatías ³³.

Los factores de riesgo asociados a la ECV pueden ser clasificados como no modificables y modificables. Entre los no modificables destacarían: la edad, factor de riesgo más común ³⁴, el sexo, debido a las hormonas sexuales y su expresión y efectos en los órganos ³⁵, y los antecedentes familiares. En relación con la edad, las personas mayores son propensas a tener ECV debido a anomalías estructurales y funcionales asociadas al envejecimiento en el corazón y los vasos sanguíneos. En cuanto al sexo, los

hombres tienen un mayor riesgo de padecer una ECV que las mujeres premenopáusicas, pero similar al de las mujeres posmenopáusicas ³². Por otro lado, entre los factores modificables se pueden resaltar la dieta y el ejercicio físico, ambos involucrados en los defectos prematuros en la funcionalidad mitocondrial, la señalización de la insulina, la homeostasis endotelial y el equilibrio redox, fomentando las características de la senescencia temprana de las células ³⁶.

Es importante recalcar que la ECV está estrechamente relacionada con el SM, teniendo además otras comorbilidades como la diabetes y la obesidad. Algunos estudios argumentan que la prevalencia de la diabetes induce el desarrollo de la ECV, ya que es un factor de riesgo para la insuficiencia cardíaca que promueve la alteración de la función de los ventrículos del corazón ³⁷. A su vez, la diabetes está relacionada con el aumento de la producción de radicales libres de oxígeno que inducen a la acumulación del colágeno y la consiguiente fibrosis miocárdica ³⁸, que estimula la pérdida de elasticidad y el aumento de la rigidez en los ventrículos, que en última instancia conduce a una disfunción diastólica, hipertrofia y disfunción sistólica ³⁹. Por su parte, la obesidad está relacionada con el desarrollo de la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular ³³. Ello se debe a que la obesidad aumenta el riesgo de hipertensión, dislipidemia e intolerancia a la glucosa o diabetes ⁴⁰ y por consiguiente incrementa el riesgo de ECV. A su vez, cambios estructurales y funcionales del tejido del miocardio ocasionado por depósitos excesivos de tejido adiposo o por otros mecanismos relacionados con la obesidad ⁴¹ también conlleva a un aumento de padecer una ECV. Además, se sabe que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis, pero también se ha demostrado que se asocia con una mejora de la supervivencia una vez que se establece el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, conocido como la “paradoja de la obesidad” ⁴².

Teniendo en cuenta la relación de la aterosclerosis y la hipertensión como parte del conjunto de patologías de la ECV y la obesidad, a continuación, se describe su asociación entre estas y el SM.

1.3.3 Aterosclerosis

La aterosclerosis es la causa más común de muerte por una ECV ⁴³. Se caracteriza por ser una enfermedad multifocal, latente e inmunoinflamatoria de las arterias medianas y grandes por donde se transportan los lípidos ⁴⁴, debido a la acumulación progresiva de lípidos y células inflamatorias en las arterias .

Antiguamente, la aterosclerosis era asociada únicamente con una acumulación excesiva de lípidos. Sin embargo, recientes avances han permitido describirla como una condición más compleja que involucra un estado inflamatorio como respuesta a muchos factores que influyen en la formación de la placa de ateroma, como son la hiperglucemia, la dislipidemia y la hiperinsulinemia, junto con la hipertensión arterial, el tabaquismo, la mala alimentación y la actividad física insuficiente ⁴⁵. Estos factores plantean riesgos de aterosclerosis independientemente de la etnia, la geografía y el género ⁴⁶.

La aterosclerosis puede iniciarse cuando ocurre una disfunción endotelial, caracterizada por tres etapas: la alteración en la permeabilidad vascular, la interacción leucocito-endotelial y la agregación plaquetaria ⁴⁷.

En cuanto a la primera etapa, correspondiente a la alteración en la permeabilidad vascular, se caracteriza por la internalización de lípidos, en especial las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la íntima arterial, con la activación/disfunción endotelial concomitante. Cabe mencionar que el endotelio vascular es una barrera semipermeable que controla la difusión de las moléculas plasmáticas y regula el tono vascular, la inflamación y previene la formación de trombos, pero cuando se produce alguna alteración, inmediatamente pierde estas funciones. En consecuencia, las partículas de LDL se infiltran más y se acumulan en la matriz extracelular ⁴⁸. La segunda etapa, referida a la interacción leucocito-endotelial, se inicia cuando los monocitos circulantes se reclutan y se unen al endotelio vascular debido a su exposición a moléculas de adhesión endotelial ⁴⁹. Una vez adheridos, transmigran al espacio subendotelial donde se transforman en macrófagos. Además, la lesión afecta a las propiedades antitrombóticas relacionadas con el endotelio, facilitando la adhesión y activación de las plaquetas en el área disfuncional. Finalmente, en la tercera etapa, las células

endoteliales disfuncionales secretan factores quimiotácticos y de crecimiento que estimulan la migración, acumulación y proliferación de células del músculo liso vascular y leucocitos en la capa íntima, promoviendo la progresión de la placa, lo que conlleva a todo un proceso inflamatorio con ayuda de las LDL oxidadas (LDL-ox). Además, los macrófagos digieren las LDL-ox, se cargan de lípidos y se convierten en células espumosas, las cuales promueven la síntesis de citocinas que estimulan aún más la migración de las células del músculo liso vascular desde la media hacia la íntima, donde se dividen y producen compuestos de la matriz extracelular como el colágeno y contribuyen a la formación de una capa fibrosa ⁵⁰.

Respecto a la progresión y complicación de las placas ateroscleróticas, también se caracterizan por un número reducido de células del músculo liso vascular, así como por la formación de nuevos vasos inmaduros y con fugas, lo que hace que las lesiones ateroscleróticas sean más susceptibles de romperse. La rotura de la placa y la posterior exposición de sustratos trombogénicos inician tanto la adhesión/activación plaquetaria como la agregación en la superficie vascular expuesta y la activación de la cascada de coagulación, lo que conduce a la formación de trombos y manifestaciones clínicas de la enfermedad aterosclerótica, como es el infarto agudo de miocardio o muerte súbita ⁵¹.

Cabe resaltar que la aterosclerosis *per-se* rara vez es mortal; es la trombosis superpuesta a una placa aterosclerótica rota o erosionada, la que precipita los eventos clínicos potencialmente mortales como los síndromes coronarios agudos y el accidente cerebrovascular.

Todo este proceso previamente descrito, está influenciado por la presencia del SM y hay quienes consideran que el nivel elevado del colesterol transportado por lipoproteínas circulantes es el principal factor de riesgo cardiovascular, e incluso puede desarrollar aterosclerosis en ausencia de otros factores de riesgo como la hipertensión, diabetes, tabaquismo, el sexo y posiblemente marcadores inflamatorios (por ejemplo, Proteína C reactiva, citocinas, etc.) ⁵²

Lo cierto es que se ha pronosticado que el estado global de la aterosclerosis será de proporciones epidémicas, lo que aumentará la carga de los servicios de atención de la salud en todo el mundo. Actualmente, los fármacos conocidos clínicamente disponibles

para tratar la aterosclerosis, como la ezetimiba, las estatinas, los inhibidores de proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), son conocidos por reducir la acumulación de placa y la inflamación al disminuir la síntesis excesiva de lípidos y los efectos causados por las LDL ⁵³. Además, se administran betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para controlar la presión arterial y los ritmos cardíacos irregulares en los pacientes ⁵⁴. Sin embargo, el uso a largo plazo de estos fármacos se acompaña de un conjunto diverso de efectos secundarios ⁵⁵. Por lo tanto, es pertinente la búsqueda de un régimen novedoso de terapias alternativas para el control y tratamiento de este tipo de enfermedad.

1.3.4 Hipertensión

La hipertensión es una epidemia que se padece en todo el mundo, siendo su incidencia en algunos países superior al 50% en la población mayor de 60 años ⁵⁶. Se considera que un individuo tiene hipertensión cuando manifiesta continuamente valores de presión sanguínea por encima de 140/90 mm Hg ⁵⁷. Aunque no se trate de una enfermedad en sí, hace parte de los factores de riesgo del SM y está asociado con el desarrollo de ECV, siendo junto con la diabetes y la hiperlipidemia uno de los síntomas más comunes en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Al igual que con el resto de los factores del SM, para la hipertensión también ha sido difícil determinar un diagnóstico exacto. Si bien la hipertensión puede ser producto de otras enfermedades como por ejemplo la insuficiencia renal y el hipotiroidismo ⁵⁸, factores ambientales como el uso de ciertos medicamentos o el consumo regular de una dieta alta en sodio, así como el consumo de alimentos con alto valor energético acompañado de una dieta baja en frutas y verduras también pueden contribuir a la elevación de la presión sanguínea. En la actualidad, existen estudios que sugieren tratar la hipertensión mediante tratamientos dietéticos, por ejemplo, la dieta de enfoque alimentario para detener la hipertensión conocidos por sus siglas en inglés como DASH. Esta dieta está basada en una mayor ingesta de frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa ⁵⁹. Además de una dieta saludable con cantidades suficiente de potasio y magnesio, una actividad física adecuada y la reducción del estrés, así como evitar el consumo del alcohol y el tabaco, podrían contribuir al mantenimiento de una presión arterial saludable ⁶⁰.

A nivel farmacológico, el tratamiento antihipertensivo es más eficaz que el control estricto de la glucosa para reducir los eventos cardiovasculares. Los diuréticos, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II tipo 1 son los fármacos más utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial ⁶¹.

1.3.5 Dislipidemia

La dislipidemia es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la aterosclerosis ⁶², que se caracteriza por la sobreproducción de lípidos y lipoproteínas potencialmente aterogénicas. Además, conlleva a una disminución en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y a un aumento en los niveles de LDL remanentes y pequeñas partículas que son más densas ⁶³. Por ello, se considera que la dislipidemia es un factor de riesgo importante de la enfermedad de las arterias coronarias y del accidente cerebrovascular ⁶⁴.

Al igual que con el resto de factores asociados al SM, las intervenciones en el estilo de vida y el uso rutinario de fármacos, como las estatinas y aspirinas para reducir los niveles de lípidos séricos como el colesterol, son las estrategias más utilizadas para el tratamiento de la ECV, junto con las intervenciones para controlar la hipertensión y la diabetes ⁶².

La dislipidemia y las anomalías metabólicas están fuertemente asociadas con la aterosclerosis. Si bien se ha demostrado que la farmacoterapia con estatinas es beneficiosa para la dislipidemia, la modificación del estilo de vida que enfatiza la pérdida de peso y el ejercicio regular es un componente esencial de la estrategia de intervención ⁶⁵.

Como se ha descrito anteriormente sobre el gran riesgo de comorbilidad de la diabetes, la dislipidemia no sería la excepción, ya que el alto riesgo de padecer un incidente cardiovascular también está determinado por la dislipidemia, la cual está presente en un gran número de pacientes con diabetes. En medio de esta condición, encontramos la dislipidemia diabética que se caracteriza por presentar altos niveles de triglicéridos (TG) en ayunas y a nivel postprandial, bajas cantidades de HDL, y por el contrario una cantidad elevada de LDL y de partículas LDL pequeñas y densas. Estos cambios de lípidos representan el principal vínculo entre la diabetes y el aumento del riesgo

cardiovascular de los pacientes diabéticos. Sin embargo, la fisiopatología subyacente no está del todo comprendida, considerándose que parte de ella se debe a alteraciones de las vías sensibles a la insulina, el aumento de las concentraciones de ácidos grasos (AG) y a algunos mecanismos de inflamación que dan como resultado una sobreproducción y una disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG de origen intestinal y hepático ⁶⁶.

La evidencia actual sugiere que el primer paso en el tratamiento de los pacientes con dislipidemia y SM debe centrarse en la pérdida de peso y el aumento de la actividad física. En este sentido está demostrado, que las modificaciones en el estilo de vida como la dieta, la pérdida de peso y el ejercicio físico reducen la resistencia a la insulina, la obesidad y mejoran la función endotelial ⁶⁵.

1.3.6 Enfermedad de hígado graso no alcohólico

Como consecuencia de la propagación de la epidemia de la obesidad, la NAFLD, también se está expandiendo de manera alarmante en todo el planeta, siendo la principal enfermedad hepática en todo el mundo, tanto en niños como en adultos, afectando principalmente a personas con obesidad ⁶⁷.

La NAFLD se caracteriza por ser un conjunto de anomalías hepáticas que se van desarrollando en serie y que comprenden desde el NAFLD hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La NASH se define como un proceso grave que incluye el desarrollo de una inflamación y daño de los hepatocitos (esteatohepatitis) ⁶⁸. Dicha patología se puede desarrollar de una forma variable entre la población, pero en el peor de los casos puede terminar en cirrosis y cáncer de hígado. A nivel clínico, para que exista NAFLD debe haber presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos con poco o ningún consumo de alcohol ⁶⁹.

Uno de los principales problemas en el diagnóstico de esta enfermedad es la heterogeneidad de los marcadores en el hígado de las personas que la padecen. De hecho, hasta el 78% de los pacientes con NAFLD pueden tener niveles de enzimas hepáticas normales. Aunque el hígado graso se define como esteatosis >5%, la ecografía o la tomografía computarizada pueden detectar de forma fiable la esteatosis cuando

comprende >20% de la masa hepática. Debido a todo ello, la mejor forma de ofrecer un diagnóstico de la NAFLD es mediante una biopsia hepática.

El padecimiento de la NAFLD en un individuo está fuertemente relacionado con el SM y curiosamente su asociación puede ser de carácter bidireccional, ya que, a diferencia de la diabetes o la hipertensión sistémica, el SM puede aumentar el riesgo de padecer la NAFLD, y a su vez, la NAFLD aumenta el riesgo de las comorbilidades del SM⁷⁰. Este hecho se puede comprobar porque los pacientes con NAFLD tienen el doble de probabilidades de morir por ECV, incluso más que por afecciones en el hígado. A su vez, la NAFLD también mantiene un fuerte vínculo biológico con otras patologías como la obesidad y la DT2, sobre todo con esta última, ya que se calcula que hasta el 75 % de los pacientes con diabetes tiene NAFLD. Este último dato no es sorprendente, ya que las personas con NAFLD y diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el hígado debido a su resistencia a la insulina⁷¹.

Además del SM, se considera que otros factores de riesgos como la disbiosis y los factores genéticos también pueden inducir esta enfermedad. A nivel molecular, se ha descrito una variante genética de la proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3), enzima involucrada en la hidrólisis de TG en adipocitos, que está posiblemente asociada con la NAFLD independientemente del SM.

Existen diferentes mecanismos a nivel molecular que explican las causas y la progresión de la NAFLD, en la cual se ven implicados algunos genes y proteínas como la proteína de unión reguladora de esteroles-1C, (SREBP1c), proteína de unión a elementos que responde a carbohidratos (chREBP) y el receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- γ)⁷². Estos genes y proteínas participan en la lipogénesis *de novo* y se encuentran regulados de forma positiva. También, otro mecanismo que podría estar implicado en el desarrollo de la NAFLD es la lipólisis de adipocitos en sujetos obesos, ya que se ha observado que los AG se desvían de su sitio primario (tejido adiposo) en forma de TG a otros tejidos como el tejido esquelético y el hepático para su reesterificación en diacilglicerol⁷³. En medio de este proceso, la absorción de AG por estos órganos probablemente se ve facilitada por las proteínas transportadoras de AG (FATP) y translocasas de AG (FAT/CD36), las cuales se ha demostrado que están en cantidades elevadas en sujetos obesos y pacientes con NAFLD⁷⁴.

En los estadios más avanzados de la NAFLD, cuando se genera la esteatosis hepática, el individuo se encuentra en un estado de inflamación debido a un aumento de la señalización del factor de transcripción nuclear (NF- κ B), que a su vez induce la producción de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa, (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 β (IL-1 β). Estas citocinas contribuyen al reclutamiento y activación de macrófagos hepáticos como las células de Kupffer para mediar la inflamación en NASH ⁷⁵.

Otro factor a tener en cuenta, en relación al exceso de grasa acumulada en el hígado es la lipotoxicidad, la cual conduce al fallo de los orgánulos, principalmente a la disfunción mitocondrial y al estrés del retículo endoplásmico ⁷⁶. Una mitocondria disfuncional exhibe una elevada capacidad para oxidar AG, lo que conduce a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que generan un estrés oxidativo como resultado de un desequilibrio entre la producción de ROS y oxidantes protectores, lo cual conlleva a la muerte de los hepatocitos ⁷⁷.

Al igual que con las enfermedades previamente mencionadas que están relacionadas con el SM, un buen estilo de vida contribuye de forma positiva en el tratamiento de la NAFLD. Del mismo modo que con la diabetes y la ECV, la pérdida de peso se puede traducir en una regresión de la enfermedad hepática. En este sentido, reducciones de peso de ~10% pueden inducir a una resolución de NASH casi universal y una mejoría de la fibrosis en al menos una etapa ⁷⁸.

Es importante mencionar que actualmente no se ha aprobado ninguna intervención farmacéutica para el tratamiento de la NAFLD, lo que supone que el tratamiento de dicha enfermedad se basa en una mitigación de sus factores de riesgo evitando por ejemplo el consumo de alimentos ricos en carnes rojas, grasas *trans*, carbohidratos refinados y jarabe de maíz con alto contenido de fructosa. El hito del tratamiento, sin embargo, sigue siendo la pérdida de peso y la mejora de la resistencia a la insulina, a menudo a través de un enfoque multimodal ⁷⁹.

Todas las enfermedades descritas anteriormente, junto a sus factores asociadas al SM, son en muchas ocasiones el resultado de alteraciones en el metabolismo lipídico. Dichas alteraciones pueden ser debidas a mecanismos endógenos como la genética o la

microbiota, o factores exógenos como dietas con alto contenido calórico y la falta de actividad física.

1.4 Metabolismo lipídico

Como indica su nombre, el metabolismo lipídico hace referencia al conjunto de vías y redes que involucran miles de biomoléculas de naturaleza lipídica y no lipídica, como genes, proteínas y enzimas, con una función biológica a nivel sistémico en el organismo. Este metabolismo está influenciado por la ingesta de grasas y azúcares en la dieta, así como por el metabolismo de todo el cuerpo. Del mismo modo, también se ve afectado por la obesidad y/o resistencia a la insulina, las cuales producen alteraciones del entorno celular ⁸⁰.

Como se refleja en la **Figura 1.3**, el metabolismo lipídico se inicia con la ingesta del alimento. Una de las fuentes de energía del cuerpo humano los AG, que se unen mediante una molécula de glicerol para originar un TG. Los TG se obtienen a través de la dieta y una vez ingresan en la boca son hidrolizados mínimamente por la lipasa lingual o en el estómago por la lipasa gástrica, dando como resultado 2 AG+2 monoacilglicerol ⁸¹. En el intestino delgado, los TG serán metabolizados a través de una serie de reacciones químicas en la que participan las hormonas secretina y colecistoquinina, las cuales ayudarán a producir bicarbonato, subiendo de esta forma el pH y con ello promoviéndose la actuación de las sales biliares que son producidas en el hígado y almacenadas en la vesícula biliar ⁸². Estas sales ayudan a envolver los TG en forma de micelas. A su vez, el páncreas secreta la lipasa pancreática que hidroliza los TG en AG nuevamente, para así poder penetrar en el enterocito. Una vez en el enterocito, los AG son condensados en TG en el retículo endoplasmático liso. Estos TG necesitan un transportador llamado APO-B48, que será sintetizado por el retículo endoplasmático rugoso. Los TG y la apolipoproteína B48 se ensamblan juntos en el aparato de Golgi dando como resultado los quilomicrones nacientes, los cuales pasarán al tejido linfático y al torrente sanguíneo. Los lípidos que llegan a la sangre son transportados con ayuda de: las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), LDL, y HDL ⁸³. En concreto, las HDL se encargan de transportar el colesterol presente en sangre y llevarlo al hígado. Esta lipoproteína junto con la apolipoproteína C2 (APO-C2) activan la lipoproteína lipasa

ubicada en el endotelio del tejido adiposo y el esquelético para la obtención de AG, el cual será necesario para el proceso de β -oxidación⁸⁴. Además, también actúa la apolipoproteína-E(APO-E), la cual ayuda a los hepatocitos a captar los TG que están en los quilomicrones remanentes para ser sintetizados nuevamente en AG y cuerpos cetónicos con el fin de que sean procesados nuevamente y transportados a otros tejidos del cuerpo⁸⁵.

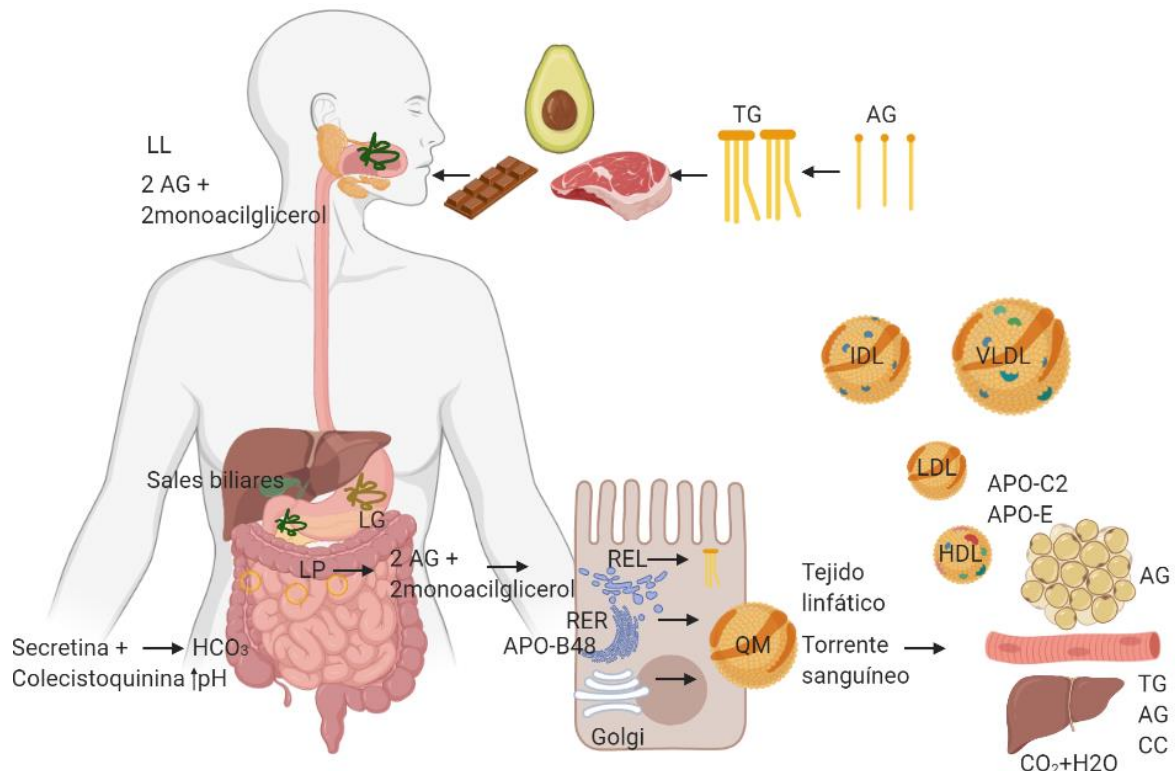


Figura 1.3 Metabolismo lipídico. Ácido graso (AG), triglicérido (TG), cuerpos cetónicos (CC), lipasa lingual (LL), lipasa gástrica (LG), retículo endoplasmático liso (REL), retículo endoplasmático rugoso (RER), quilomicrones (QM), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad HDL, apolipoproteína B48 (APO-B48), apolipoproteína C2 (APO-C2). Imagen generada con BioRender.

Por otro lado, los lípidos poseen una alta diversidad estructural y funcional, lo que conlleva a que su metabolismo sea altamente complejo. A continuación, se enumeran diferentes tipos de lípidos altamente descritos en el metabolismo lipídico.

1.4.1 Metabolismo de ácidos grasos y triglicéridos

Los AG son moléculas de naturaleza hidrofóbica, constituidas por una cadena de hidrocarburo alifática terminada en un ácido carboxílico. De acuerdo con su estructura, existe una gran diversidad de AG, siendo los más comunes los que contienen de 16 a 18 carbonos. La longitud de un AG varía entre 2 o más de 26 átomos de carbono ⁸⁶. La cadena de carbono puede estar completamente saturada (AG saturados) o contener uno o más dobles enlaces (AG mono o poliinsaturados). La ingesta de grasas y aceites alimentarios es una fuente importante de AG orgánicos para los seres humanos, así como para la mayoría de especies que conforman el reino animal ⁸⁷. Además, muchos de los AG, que son fisiológicamente importantes, pueden sintetizarse *de novo* a partir de metabolitos derivados del catabolismo de otras biomoléculas como los glúcidos o las proteínas, como será explicado más adelante.

Entre las funciones de los AG podemos destacar que constituyen una fuente importante de energía para el organismo. A su vez, pueden formar parte de la estructura de otros lípidos más complejos y ser precursores de moléculas bioactivas como las prostaglandinas y los eicosanoides ⁸⁸.

Por otra parte, a la unión de un éster derivado de glicerol y tres AG se le denomina TG (Figura 1.4). Los TG son los principales constituyentes de la grasa corporal en los seres humanos y otros animales, así como de la grasa vegetal. Es por ello, que la mayoría de los lípidos ingeridos a través de la dieta lo son en forma de TG, constituyendo dicha molécula la forma principal de almacenamiento y transporte de AG dentro de las células y el plasma sanguíneo ⁸⁹.

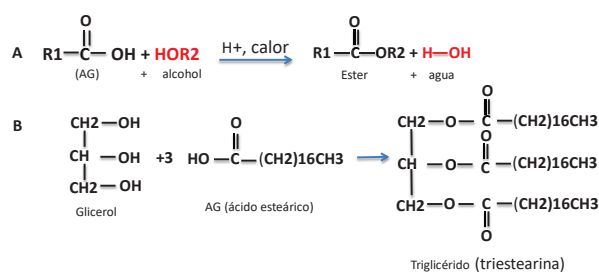


Figura 1.4. Reacción de esterificación para síntesis de triglicéridos. (A) Reacción de ácidos grasos (AG) con alcoholes para formar esterres y agua. (B) Síntesis de triglicéridos a partir de ácidos grasos y glicerol, ejemplo de ácido esteárico.

Como se describió al inicio del presente apartado de metabolismo lipídico, la digestión de los TG de la dieta se inicia en la boca, gracias a la hidrólisis mediada por la enzima lipasa lingual ⁹⁰. Tras ello, los TG transitan a través de la vía gástrica, para posteriormente ser emulsionados por los ácidos biliares dentro de la luz intestinal, principalmente por la lipasa pancreática, generándose como resultado de esta hidrólisis la liberación de un *n*-2-monoacilglicerol y 2 AG ⁸⁹. Curiosamente, estas moléculas deben reducir su estructura con el fin de penetrar en el enterocito, para después ser reesterificadas nuevamente en forma de TG. Estos TG se acumulan en forma de quilomicrones y son secretados al sistema linfático, para finalmente llegar al plasma ⁹¹. Gran parte de los quilomicrones son captados por el tejido adiposo y el músculo esquelético con la ayuda de la lipoproteína lipasa que está presente en las superficies lumenales de estos dos tejidos. Los TG que permanecen dentro de los remanentes de quilomicrones son transportados al hígado a través receptores y los AG son liberados durante el procesamiento de los lisosomas.

Cuando se producen condiciones como el ayuno, los depósitos de TG intracelulares se movilizan de los adipocitos y hepatocitos para liberar AG. En este caso la lipogénesis *de novo* contribuye a la reserva de acil-CoA disponible para la producción de energía, sometida a oxidación por las mitocondrias o para la producción de VLDL-TG. Por el contrario, en el contexto de los excesos alimenticios y resistencia a la insulina, los niveles de AG hepáticos aumentan debido al incremento de la lipólisis dentro de los adipocitos, lo que conduce a un aumento de los niveles circulantes de AG en el torrente sanguíneo y la síntesis *de novo* en el hígado. Como consecuencia, se produce un exceso de AG que no son consumidos a través de los procesos de oxidación, que conducirá a una mayor síntesis de TG y que conllevará a una sobreproducción de lípidos en el hígado.

Por otro lado, los AG pueden ser sintetizados a partir de los carbohidratos, particularmente la glucosa, a través de la lipólisis *de novo* realizada en el hígado. De una forma sencilla, se puede explicar que los AG al ser metabolizados se activan para formar moléculas de acil-CoA mediante un mecanismo de β -oxidación en las mitocondrias que se utiliza en el ciclo del ácido tricarboxílico o citogénesis para la producción de energía en el cuerpo. A su vez, los AG también se pueden canalizar por

diferentes vías biocinéticas para producir lípidos de membrana como fosfolípidos, glicolípidos, esfingolípidos o colesterol o también participar en la síntesis de moléculas de señalización como prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. De manera similar, estos "lípidos formados" pueden ser hidrolizados por fosfolipasas o glicohidrolasas en compuestos básicos por acción de los mecanismos de homeostasis celular y reciclaje del cuerpo ⁹².

1.4.2 Metabolismo del colesterol

El colesterol es un esteroide constituido por 27 átomos de carbono que forma parte de las membranas celulares y produce metabolitos importantes que controlan diferentes funciones biológicas, como las sales biliares y las hormonas esteroideas ⁹³.

La síntesis del colesterol es un proceso bioquímico que implica la participación de más de 15 enzimas en 30 reacciones diferentes. Inicialmente, los isoprenoides producen una molécula de 30 átomos de carbono llamada escualeno, que posteriormente se convertirá en lanosterol, a partir del cual se genera finalmente el colesterol ⁹⁴. Por otro lado, existe otra vía de síntesis de colesterol que comienza con la formación de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A de seis carbonos (HMG-CoA) a partir de una molécula de acetil-CoA y una de acetoacetil-CoA catalizada por la enzima 3-hidroxi 3-metilglutaril-coenzima A sintasa (HMGCS). La enzima unida a la membrana 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR) convierte la HMG-CoA en mevalonato, principal metabolito intermediario en la síntesis de colesterol, considerándose como la reacción principal que controla el flujo en la biosíntesis del colesterol ⁹⁵.

La biosíntesis del colesterol está controlada por proteínas que regulan su homeostasis ⁹⁶. Como, por ejemplo, la proteína de unión reguladora de esteroides (SREBP, principalmente tipo 2), la cual se localiza habitualmente en el retículo endoplásmico en forma de un complejo con la proteína activadora de escisión de SREBP2 (SCAP), en condiciones en las que los niveles de colesterol celular son elevados. Sin embargo, cuando las células están agotadas de esteroides, SCAP facilita la transferencia de SREBP2 desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi, lo que conlleva a la liberación de una parte de la proteína de la membrana, y permite que SREBP2 entre en el núcleo y active la transcripción de múltiples genes que regulan la síntesis de

colesterol mediante la unión a un elemento de respuesta de esteroides (SRE) en sus regiones potenciadoras/promotoras ⁹⁷.

En cuanto a la absorción del colesterol, se sabe que comienza en la luz del intestino delgado, siendo absorbido por los enterocitos a través de tres fuentes principales: la dieta con aproximadamente 300-500 mg/día, la bilis con alrededor de 800-1200 mg/día y el recambio del epitelio de la mucosa intestinal con casi 300 mg/día ⁹⁸. Para que el colesterol sea absorbido debe tener lugar su solubilización micelar ⁹⁹. El colesterol de la dieta está parcialmente esterificado (<15%) en comparación con el colesterol biliar, que es predominantemente no esterificado ¹⁰⁰. Cabe resaltar, que a nivel intestinal, el colesterol se absorbe predominantemente a través del transportador de colesterol intracelular 1 (NPC1L1), conocido por ser el objetivo molecular de la ezetimiba ¹⁰¹, así como por el miembro de la subfamilia G del casete de unión de ATP 5 (ABCG5) y el miembro de la subfamilia G del casete de unión de ATP 8 (ABCG8), encargados del transporte selectivo de esteroides vegetales dietéticos y colesterol dentro y fuera de los enterocitos y en la excreción selectiva de esteroides por el hígado a la bilis ¹⁰². También, para la absorción del colesterol son necesarias dos enzimas, las cuales regulan principalmente el proceso de captación y transporte intestinal de esteroides. Estas enzimas son: acetil-CoA acetiltransferasa (ACAT2), que facilita la esterificación del colesterol intracelular, y la proteína de transferencia microsomal de TG (MTTP), que participa en el ensamblaje de los quilomicrones intestinales ¹⁰³.

En la actualidad, los altos niveles de colesterol en sangre, conocido como hipercolesterolemia, se han convertido en un factor de riesgo para las ECVs. La hipercolesterolemia es el resultado del desequilibrio en la homeostasis del colesterol, la cual está basada principalmente en la interacción entre la absorción, síntesis y excreción o conversión del colesterol en ácidos biliares y a su vez está controlada por importantes factores internos como la genética, el peso corporal, factores endocrinos y el ritmo circadiano. Por su parte, cuando se produce el desequilibrio que conlleva a la hipercolesterolemia se utilizan terapias dietéticas y farmacológicas como las estatinas, ezetimiba, tratamiento con esteroides o estanoles vegetales y también la pérdida de peso ¹⁰⁴, con el fin mantener los niveles adecuados de colesterol en sangre. Sin embargo, en muchas ocasiones el desequilibrio persiste, ya que posiblemente se deba a algunos

factores internos como las interacciones genéticas, el epigenoma o la microbiota. Por lo tanto, es fundamental continuar con los estudios que nos ayudan a comprender a nivel molecular, el metabolismo del colesterol y especialmente a su riesgo asociado con la ECV.

1.4.3 Lipoproteínas del metabolismo lipídico

Las lipoproteínas son moléculas complejas que involucran varios compuestos diferentes. Se caracterizan por estar constituidas por un núcleo central conformado por TG y ésteres de colesterol ¹⁰⁵. Las lipoproteínas son secretadas por el hígado y el intestino delgado, y sus funciones principales son transportar lípidos como el colesterol, los TG y fosfolípidos a los tejidos periféricos, así como regresar los lípidos y el colesterol al hígado para su eliminación o reciclaje. A su vez, contienen en su estructura un componente proteico llamado apolipoproteína que sirve como cofactor de enzimas ligando de receptores ¹⁰⁶.

Existen varios tipos de lipoproteínas, que son clasificadas según su tamaño, composición lipídica y apolipoproteína acompañante, siendo las más importantes los quilomicrones, VLDL, IDL, LDL y HDL (**Figura 1.5**). Todas estas lipoproteínas se caracterizan por tener un efecto proaterogénico, con excepción de la HDL que ejerce un efecto antiaterogénico, razón por la cual se le conoce coloquialmente como el “colesterol bueno”⁸⁵.

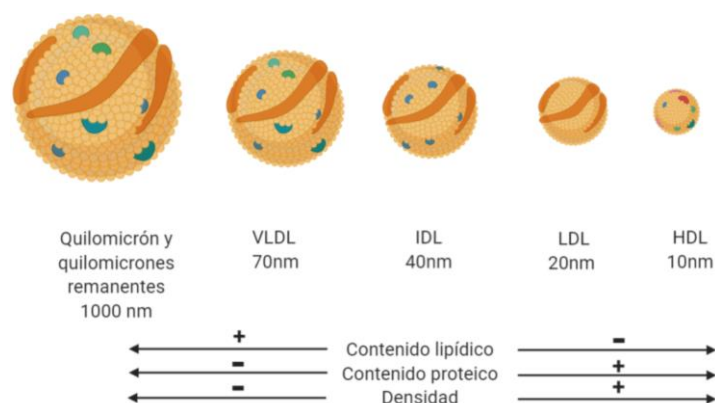


Figura 1.5 Clasificación de lipoproteínas del metabolismo lipídico según su tamaño. lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL). Imagen generada con BioRender.

Al igual que en otras rutas/vías implicadas en el metabolismo lipídico, las vías metabólicas de las lipoproteínas pueden ser de dos tipos, exógeno y endógenos. En la vía exógena, la lipoproteína lipasa ayuda a sintetizar los AG, que posteriormente son metabolizados por el tejido muscular y adiposo para formar restos de quilomicrones, que luego son metabolizados por el tejido muscular y adiposo, y finalmente ser absorbidos por el hígado. En cuanto a la vía endógena, el metabolismo es más complejo, iniciándose en el hígado con la formación de las VLDL. Estas lipoproteínas pueden ser también metabolizadas en el tejido adiposo y músculo esquelético mediante la lipoproteína lipasa, dando lugar a la formación de AG y las IDL, las cuales serán captadas por el receptor de las LDL, especialmente en el hígado para metabolizarse en formas de LDL. Por otro lado, las HDL nacen en el hígado y se encargan del transporte inverso de lípidos, ya que pueden adquirir el colesterol y fosfolípidos que son expulsados de las células, con la ayuda de ABCA1 generándose como resultado la formación de HDL maduras, las cuales pueden adquirir colesterol adicional de las células mediante ABCG1, y el receptor Scavenger clase B tipo 1 (SR-B1) o difusión pasiva. Posteriormente, las HDL transportan el colesterol al hígado, ya sea interactuando directamente con el SR-B1 hepático o indirectamente al transferir el colesterol a VLDL o LDL, mediante un proceso facilitado por la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) ¹⁰⁷. A su vez, la salida de colesterol de los macrófagos mediante las HDL juega un papel importante en la protección del desarrollo de enfermedades de tipo cardiovascular como la aterosclerosis ⁸⁵.

Es importante destacar que cada lipoproteína tiene una composición única, conformada por diferentes apolipoproteínas en su superficie exterior. En este sentido, los quilomicrones cuyo origen es intestinal, transportan lípidos dietéticos y están asociados con las siguientes apolipoproteínas: AI, AII, AIV, B48, CI, CII, CIII y E. Por su parte, las VLDL son partículas que transportan TG endógenos y poca cantidad de colesterol procedente del hígado y está asociado con las apolipoproteínas B100, CI, CII, CIII y E. En cuanto a las IDL, transportan ésteres de colesterol y TG y se asocian a las apolipoproteínas B100 (APO-B100), CIII y E. Por su parte, las LDL transportan ésteres de colesterol y están asociadas con la APO-B100. Finalmente, las HDL transporta ésteres de colesterol y está asociado con las apolipoproteínas AI, AII, CI, CII, CIII, D y E.

Es importante conocer el metabolismo de las lipoproteínas, ya que su alteración está relacionada con las ECVs. Por lo tanto, comprender el funcionamiento de las lipoproteínas y las diferentes formas de manipular su metabolismo es un paso fundamental para prevenir enfermedades y morbilidad en la población. A continuación, se describen aquellas lipoproteínas (LDL y HDL) que están mayormente descritas en la literatura.

1.4.3.1 Metabolismo de las LDL

Las LDL son conocidas coloquialmente como el “colesterol malo”, ya que dentro de sus funciones se haya el regular el colesterol en el metabolismo y transportarlo a varios tejidos del cuerpo como la glándula suprarrenal, las gónadas, el músculo esquelético y el tejido adiposo, ya que todo ellos poseen en su membrana plasmática el receptor que reconoce a la APO-B100 que acompaña a las LDL ¹⁰⁷.

En condiciones fisiológicas, el colesterol se transporta a través de la sangre mediante endocitosis mediada por el receptor de LDL. Cuando la LDL se une a su receptor en la membrana plasmática, se forman pequeñas invaginaciones llamadas caveolas, que consisten en caveolina y las proteínas receptoras, que a su vez se endocitosan a través de fosas y vesículas recubiertas de clatrina. La degradación del receptor de LDL esta mediada por la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) en compartimentos ácidos intracelulares ¹⁰⁸. Una vez endocitosado el receptor de LDL se recicla en las concavidades recubiertas, mientras que el colesterol se transporta a los lisosomas, donde las hidrolasas degradan la proteína APO-B en aminoácidos y escinden el colesterol y los AG. El colesterol se incorpora a la membrana celular o se reesterifica y se almacena como partículas de lípidos mediante la acción de la acetil-CoA acetiltransferasa (ACAT) ¹⁰⁹.

Por otro lado, existe una asociación entre las LDL y la ECV, la cual dependerá de su tamaño molecular. Las LDL, según su tamaño y densidad, están clasificadas en LDL de gran flotabilidad (IbLDL) que comprenden las LDL I (grande) y LDL II (intermedio), y las LDL denso pequeño (sdLDL) que comprende LDL III (pequeño) y LDL IV (muy pequeño), cuya vida media es mayor que la de las IbLDL. Esta última constituye un mayor riesgo de ECV, ya que son más susceptibles a la oxidación por su composición

lipídica y a una disminución de antioxidantes. Por otro lado, se ha demostrado que la sdLDL contiene menos ácido siálico en comparación con las LDL flotantes y por ello pueden tener una mayor afinidad por los proteoglicanos presentes en la pared arterial. Por lo tanto, las LDL atrapadas por los proteoglicanos en el espacio subendotelial conducen a la formación de placa aterosclerótica. Cabe resaltar que la lipoproteína APO-B presente en sdLDL es más propensa a la glicación en comparación con la presente en lbLDL ¹⁰⁹.

1.4.3.2 Metabolismo de las HDL

Las HDL son lipoproteínas transportadoras de colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado ¹¹⁰. A nivel estructural, las HDL están compuestas por colesterol, TG y varias apolipoproteínas como las APO-AI, APO-AII, APO-AIV, APO-AV, APO-C1, APO-CII, APO-CIII y APO-E ¹¹¹.

El coloquio de “colesterol bueno” se debe a sus propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias, gracias a su captación y retorno del colesterol almacenado en las células espumosas de las placas ateroscleróticas al hígado. De esta forma, se reduce el tamaño de la placa y por ende los mecanismos de inflamación que están asociados a ello ¹¹².

La síntesis de HDL tiene lugar en el hígado y en el intestino. El primer paso de esta síntesis implica la producción de sus principales apolipoproteínas estructurales como la APO-AI, la cual recibe el colesterol y los fosfolípidos de enterocitos y hepatocitos a través del transportador *ATP Binding Cassette A1* (ABCA1), formando HDL pre-beta. A medida que las HDL viajan por la circulación sanguínea, también recibe colesterol libre, fosfolípidos de los tejidos periféricos y quilomicrones. Las APO-AI, actúan como cofactor de la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) y este a su vez convierte el colesterol libre en la superficie de HDL en ésteres de colesterol, que luego se incorporan al núcleo de éster del colesterol de HDL ¹¹³.

Por otro lado, ABCG1 transfiere el colesterol de las células periféricas a la HDL, al igual que la ABCA1 en el hígado, y permite la transferencia de colesterol a la HDL en el torrente circulatorio. Posteriormente, LCAT incorpora este colesterol libre de las HDL y eventualmente conduce a su captación en el hígado a través de tres vías

distintas: la vía de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), la vía del receptor de LDL y la vía de SR-B1 ¹¹⁴. Específicamente, la vía CETP implica la transferencia de lípidos entre HDL y otras lipoproteínas. Por ejemplo, CETP intercambia los ésteres de colesterol en el núcleo de las partículas de HDL por partículas que contienen APO-B, VLDL y LDL a cambio de TG. El colesterol ahora contenido en VLDL y LDL puede ser absorbido por el receptor de LDL, lo que conlleva al retorno del colesterol de los tejidos periféricos al hígado ¹¹³.

1.4.4 Factores de regulación molecular del metabolismo lipídico

Los factores de regulación molecular en el metabolismo lipídico incluyen genes y proteínas que mediante su regulación génica activan, o no, vías de señalización del metabolismo de los lípidos. Entre algunas de estas vías encontramos la adipogénesis y los procesos de oxidación, que son el resultado de la formación de redes de genes que controlan la activación de estos mecanismos. A continuación, se mencionan algunas biomoléculas imprescindibles en la regulación de los lípidos, según la base de datos Genecards.

ATP binding cassette subfamily A member 1 (ABCA1): cataliza la translocación de fosfolípidos específicos de la valva citoplasmática a la membrana extracelular/luminal, acoplada a la hidrólisis de ATP. De ese modo, participa en la transferencia de fosfolípidos a apolipoproteína para formar lipoproteínas HDL. Transporta preferentemente fosfatidilcolina sobre fosfatidilserina. Puede desempeñar un papel similar en la salida de colesterol intracelular al de las apolipoproteínas y la formación de lipoproteínas HDL.

Apolipoproteína A1 (APOA1): participa en el transporte inverso de colesterol desde los tejidos al hígado. Favorece la excreción del colesterol al promover su salida de los tejidos y al actuar como cofactor de LCAT.

Sintetasa de ácido grasos (FASN): cataliza la formación de AG de cadena larga a partir de acetil-CoA, malonil-CoA y de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Esta proteína multifuncional tiene 7 actividades catalíticas como proteína transportadora de acilo.

Receptor de LDL (LDLR): se une a las LDL y las transporta al interior de las células por endocitosis. Para internalizar los complejos receptor-ligando primero deben agruparse en cavidades recubiertas de clatrina.

Receptor α de hígado X (LXR α): participa en la regulación a nivel transcripcional de los AG. Regula la β -oxidación de los AG peroxisomales hepáticos.

Receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas (PPAR α): participa en la regulación a nivel transcripcional de los AG. Regula genes que codifican las enzimas peroxisomales, microsomales y algunas mitocondriales que metabolizan los AG en el hígado. Regula selectivamente un subconjunto de enzimas lipogénicas en los hepatocitos, mejorando así tanto la síntesis de lípidos como la acumulación que conduce a la esteatosis hepática.

Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPARG): receptor nuclear que se une a los proliferadores de peroxisomas como los fármacos hipolipidémicos y los AG. Una vez activado por un ligando, el receptor nuclear se une a los elementos de respuesta de PPAR específicos del DNA (PPRE) y modula la transcripción de sus genes diana, como la acil-CoA oxidasa. Por tanto, controla la vía de oxidación beta peroxisómica de los AG. También es un regulador clave de la diferenciación de adipocitos y la homeostasis de la glucosa ¹¹⁵.

1.4.5 Terapias emergentes en la alteración del metabolismo lipídico

El control del balance del metabolismo lipídico se puede obtener a través de la dieta y la actividad física. Sin embargo, y debido a otros factores como la edad, el estrés o la predisposición genética, esto no es suficiente. En medio de este panorama, se han establecidos terapias farmacológicas que ayudan a reducir los niveles plasmáticos de las lipoproteínas proaterogénicas. Entre estas terapias encontramos a los inhibidores antisentido de apolipoproteínas y los oligonucleótidos antisentido de APOB para inhibir la producción de las LDL. También, se han empleado terapias emergentes que se dirigen a las HDL y el transporte reverso del colesterol, utilizando inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol o miméticos de péptidos de HDL. Estas terapias han tenido resultados eficaces en la prevención de la ECV, pero el alto costo que representan podría limitar su uso. La terapia farmacológica más utilizada para

reducir la dislipidemia es el tratamiento con estatinas, para reducir las dislipidemias, pero a menudo no protege a una proporción significativa de pacientes del riesgo cardiovascular. Por lo tanto, el verdadero desafío al que se enfrenta la próxima generación será probablemente la accesibilidad a las terapias que contrarresten no solo la ECV, sino también otras enfermedades asociadas al SM como la diabetes o el NAFLD, lo que refleja un nuevo paradigma que se aplica a casi todas las terapias emergentes para cualquier enfermedad en la era de la medicina y nutrición personalizada.

Teniendo en cuenta que el estudio del metabolismo lipídico y su asociación al SM es fundamental, en la última década han surgido numerosos estudios enfocados a identificar nuevas clases de moléculas asociadas a la regulación del metabolismo lipídico y las enfermedades metabólicas. Entre estas moléculas se han encontrado los RNAs no codificantes de proteína (ncRNAs), incluyendo los microRNAs (miRNAs) y los RNA no codificantes “largos” (lncRNAs), que actúan como reguladores críticos de la expresión génica y que están implicados en el metabolismo de los lípidos y las patologías asociadas a él.

1.5 Ácido ribonucleico (RNA)

La vida es el resultado de la expresión genética y su regulación define el desarrollo y el equilibrio de los procesos metabólicos en el que están involucradas las células y los tejidos del cuerpo. Esto no sería posible sin el ácido desoxirribonucleico (DNA) genómico, que funciona como plantilla para la transcripción del RNA mensajero (mRNA), el cual, al trasladarse al citoplasma, actúa como plano para la traducción de las proteínas. Dicho proceso ha sido considerado durante años como el dogma central de la biología molecular. Sin embargo, durante las últimas décadas, gracias a los avances de la ciencia y la tecnología, nuestro conocimiento ha aumentado de una forma exponencial, y el rápido desarrollo de tecnologías de secuenciación de alto rendimiento fue revelando la transcripción generalizada de genomas eucariotas ¹¹⁶. Un ejemplo de ello, ha sido el resultado del avance en la tecnología de secuenciación, donde se demostró el papel regulador del RNA, en el que no se implica su participación en la traducción de proteínas, y que conllevó a reexaminar las funciones de los RNAs en el desarrollo y evolución de organismos superiores ¹¹⁷.

En la presente memoria nos enfocaremos en los ncRNAs, ya que son el objeto de estudio de la presente tesis doctoral.

1.6 ncRNAs

El descubrimiento de los ncRNAs en la década de 1990 fue revolucionario, ya que cambió el concepto que se tenía hasta el momento sobre de la función de los RNAs. Este hito demostró que pequeños RNAs bicatenarios podían mediar el silenciamiento de un gen de forma postranscripcional, a través de un mRNA en el nematodo *Caenorhabditis elegans* mediante un proceso llamado interferencia del RNA ¹¹⁸. Con el desarrollo de las técnicas de secuenciación de transcriptomas de alto rendimiento, la comprensión sobre la porción codificante y no codificante de proteínas del transcriptoma, en especial de los mamíferos, ha aumentado exponencialmente.

El trabajo realizado mediante los consorcios internacionales como *Encyclopedia of DNA Elements* (ENCODE) y *Functional ANnotation Of the Mammalian genome* (FANTOM) logró caracterizar el genoma humano con el fin de obtener todos los elementos codificantes y no codificantes. Sorprendentemente descubrieron que el 74% del genoma se transcribe, del cual solo <2% corresponde a genes codificadores de proteínas ¹¹⁹.

Aunque generalmente se ha asumido que la mayor parte de la información genética se transmite mediante el DNA, las evidencias recientes manifiestan que dicha información se replica mayoritariamente a través ncRNAs ¹²⁰. La participación de estos ncRNAs en la regulación génica tiene lugar a diferentes niveles, desde el silenciamiento génico y epigenético, hasta la regulación postranscripcional de la estabilidad del mRNA, considerándose incluso que un cambio en la expresión de muchos ncRNAs podría estar asociado al desarrollo de diferentes patologías ¹²¹.

A nivel molecular el genoma funciona como una red reguladora y compleja de factores moleculares que interactúan entre sí para controlar la expresión génica, en la que participan los ncRNAs. En la forma más simple de esta red reguladora de genes, los factores de transcripción se unen a secuencias reguladoras y su interacción da como resultado la inducción o inhibición del gen ¹²². Algunos de estos ncRNA, son los RNAs nucleares pequeños (snoRNAs) que participan principalmente en los eventos de corte

y empalme de los mRNA. También encontramos los RNA de transferencia (tRNA) que decodifican la secuencia del mRNA en péptido o proteína específico de secuencias de tres nucleótidos de mRNA y reclutando aminoácidos en los ribosomas. Por otro lado, tenemos los RNA ribosomales (rRNA), los cuales representan las moléculas de RNA más abundantes en la célula y forman los ribosomas, estructuras macromoleculares esenciales para la traducción de proteínas ¹²³. También tenemos entre ellos, varias clases de ncRNAs reguladores pequeños, como son RNA asociados a piwi (piRNA), RNA de interferencia pequeños endógenos (siRNA) y los miRNAs, que actúan como reguladores clave de la expresión génica en muchas vías y sistemas celulares diferentes ¹²⁴. Adicionalmente, el genoma humano codifica varios miles de RNA largos como los lncRNAs con >200 nucleótidos de longitud, algunos de los cuales desempeñan funciones cruciales en una variedad de procesos biológicos como el control epigenético de la cromatina, la regulación génica específica del promotor, la estabilidad del mRNA, o la inactivación del cromosoma X ¹²⁵.

1.6.1 Clasificación de ncRNAs

En general, de acuerdo con sus funciones los ncRNA pueden clasificarse en ncRNA de mantenimiento y ncRNAs reguladores. Los ncRNAs de mantenimiento regulan principalmente funciones celulares genéricas como la traducción del mRNA o la modificación del rRNA, mientras que los ncRNAs reguladores, intervienen en la expresión génica, debido a su complementariedad con regiones específicas del mRNA o de genes del DNA. A su vez, los ncRNA reguladores se pueden clasificar en función de la longitud del transcrito en ncRNAs pequeños (<200 nucleótidos) y ncRNAs largos (>200 nucleótidos). En cuanto a los ncRNA pequeños, también pueden ser divididos en varias subclases entre la que se incluyen miRNAs, RNA de interferencia pequeño (siRNA), RNA que interactúa con piwi (piRNA), RNA de iniciación de la transcripción y RNA específico (scaRNA) ¹²⁶ (**Figura 1.6**)

Por otro lado, también se han encontrado RNA circulares que han surgido como reguladores clave de la expresión génica en muchas vías y sistemas celulares diferentes. La biogénesis de este tipo de RNA ocurre a través de los llamados eventos de "empalme inverso", en los que el sitio de empalme 3' de un exón se liga a un sitio de empalme 5'

de un exón en la misma molécula de RNA, de forma opuesta al empalme convencional, generando su estructura circular que los diferencia del resto de RNAs.

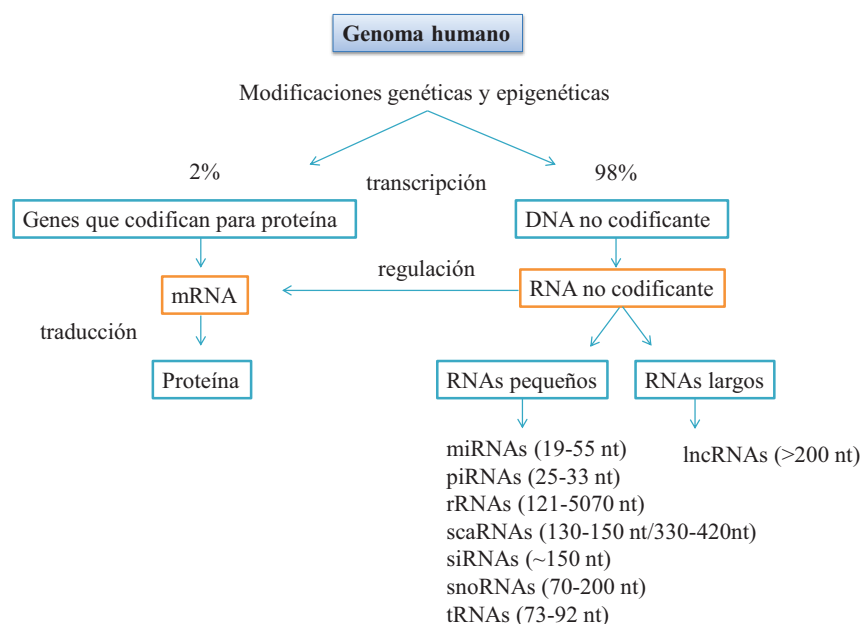


Figura 1.6 Clasificación RNAs no codificantes. Según su tamaño y función, los ncRNAs se pueden agrupar en RNAs largos no codificantes: lncRNAs y RNAs pequeños: microRNA (miRNAs), RNAs que interactúan con piwi (piRNAs), RNA ribosomal (rRNA), RNAs específicos del cuerpo de Cajal (scaRNAs), RNA pequeños de interferencia (siRNA), RNAs nucleares pequeños (snoRNAs) y RNA de transferencia (tRNA).

1.6.2 MiRNAs

Los miRNAs se caracterizan por ser un grupo de RNAs pequeños que no codifican para proteína y que poseen una cadena sencilla de 17 a 25 nucleótidos, los cuales regulan la expresión génica a nivel postranscripcional en células eucariotas, aunque también se han descrito en algunos virus ¹²⁷.

El primer miRNA, denominado *lin-4*, se identificó en la especie *C. elegans* en 1993 ¹²⁸, y su función estaba relacionada con el desarrollo larvario ¹²⁹. Poco después, se descubrió el segundo miRNA, llamado *let-7*, también en el *C. elegans* ¹²⁸. Tras ello, se detectaron homólogos de *let-7* en humanos y la “mosca de la fruta” ¹³⁰, lo cual indicaba que los miRNAs juegan un papel biológico importante en el desarrollo de diferentes organismos. Posteriormente, mediante análisis bioinformático y de laboratorio se han podido describir cientos de miRNAs en diferentes organismos multicelulares ¹³¹.

En los mamíferos, los miRNAs tienen patrones específicos de tejidos o etapas de desarrollo y desempeñan funciones clave en muchos procesos celulares como el desarrollo, el metabolismo, el ciclo celular, la proliferación, la diferenciación y la muerte celular ¹³².

A nivel molecular, los estudios genómicos han demostrados que los miRNAs se encuentran frecuentemente en las zonas intergénicas e intrones. Curiosamente, alrededor del 50% de los genes que contienen miRNAs humanos conocidos, se encuentran en grupos y se coexpresan con miRNAs vecinos y genes del huésped ¹³³. Aunque también, se ha demostrado que la transcripción de cada miRNA podría regularse de forma independiente ¹³⁴.

1.6.2.1 Biogénesis de los miRNAs

La biogénesis de un miRNA consta de varias etapas que comprenden desde su transcripción hasta el silenciamiento de un mRNA (**Figura 1.7**). A continuación, se procede a describir las diferentes etapas que comprende esta biogénesis.

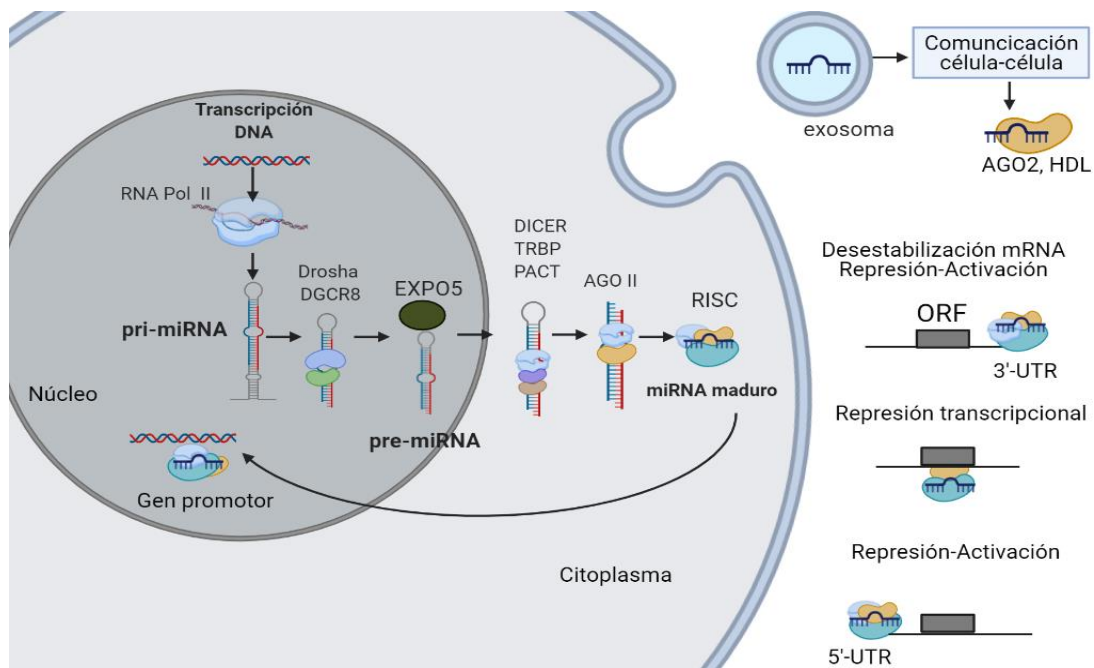


Figura 1.7 Biogénesis de miRNAs. Proteína exportina 5 (EXP5), complejo silenciador inducido por RNA (RISC), proteína Argonauta 2 (AGO2), *HIV-1 transactivation responsive element (TAR) RNA binding Protein* (TRBP), proteína de unión a RNA de doble cadena (PACT), marco de lectura abierta (ORF). Imagen generada en BioRender.

La biogénesis de un miRNA, se inicia en el núcleo de la célula, donde los genes de miRNAs son transcritos por la RNA polimerasa II (Pol II), dando como resultado una transcripción primaria larga que tiene una estructura de horquilla local donde se incrustan las secuencias de miRNAs. El procesamiento de los miRNAs se da tras la transcripción, justo cuando la secuencia primaria llamada pri-miRNA y cuya estructura contiene una especie de tallo-bucle con segmentos de RNA monocatenario en los extremos 5' y 3' que inicia su proceso de maduración mediante la RNasa III nuclear Drosha, la cual corta el tallo del pri-miRNA y libera un pequeño RNA en forma de horquilla de ~65 nucleótidos de longitud conocido como pre-miRNA ¹³⁵. Junto con su cofactor esencial DGCR8 (también conocido como Pasha en *D. melanogaster* y como PASH-1 en *C. elegans*), Drosha forma un complejo llamado microprocesador ¹³⁶. Drosha y DGCR8 se conservan en animales ¹³⁷, mientras que las plantas solo usan enzimas similares a Dicer (DCL1) para el procesamiento de los miRNAs.

Una vez que la enzima Drosha procesa el pre-miRNA, éste es transportado al citoplasma para completar su proceso de maduración con la ayuda de la proteína exportina 5 (EXP5; codificada por XPO5). En esta etapa se genera un complejo entre el pre-miRNAs, EXP5 y la proteína nuclear de unión a GTP ¹³⁸. Posteriormente, mediante la acción de una endonucleasa de tipo RNasa III llamada Dicer con ~200 kDa y junto a su cofactor TRBP escinde el pre-miRNA cerca del bucle terminal, liberando un pequeño dúplex de RNA ¹³⁹, el cual se carga posteriormente en la proteína Argonauta 2 (AGO2) para formar el complejo silenciador inducido por RNA (RISC) ¹⁴⁰. El complejo miRISC en humanos, está integrado por *Dicer*, la AGO2, la proteína TRBP (*HIV-1 transactivation responsive element (TAR) RNA binding Protein*) y PACT (una proteína de unión a RNA de doble cadena). La actividad catalítica del complejo está a cargo de AGO2. Las actividades más importantes del ensamblaje del complejo miRISC son la selección del miRNA maduro en la cadena sentido o antisentido del dúplex y la eliminación de la cadena no acoplada al complejo. Una vez el complejo ha sido ensamblado se dirigirá a la región complementaria del mRNA para alterar su expresión positivamente (activación), o negativamente (represión) ¹⁴¹. Habitualmente, los miRNAs inhiben la traducción y/o inducen la degradación de su mRNA diana, dependiendo del grado de complementariedad y la accesibilidad de los sitios de unión

¹⁴¹. Cuanto mayor sea la complementariedad entre el miRNA y su(s) dianas (s), más probable es que el miRNA promueva la degradación del mRNA.

1.6.2.2 Nomenclatura de los miRNAs

Desde el descubrimiento de los miRNAs *lin-4* y *let-7* en *C. elegans* se han descrito más de 2000 secuencias de miRNAs en vertebrados, moscas, gusanos, plantas y virus.

Con el fin de unificar una nomenclatura clara para identificar los miRNAs y aprovechar el proceso de revisión por pares, y así evaluar su validez, los nombres de los miRNAs se asignan después de que el manuscrito donde se describe su descubrimiento sea aceptado para su publicación ¹⁴². Las pautas de nomenclatura requieren que los genes de nuevos miRNAs sean verificados experimentalmente mediante clonación o con evidencia de expresión y procesamiento. Por otro lado, aquellos miRNAs homólogos de organismos relacionados que se identifican mediante métodos de análisis de secuencia se pueden nombrar sin necesidad de pruebas experimentales adicionales.

La base de datos miRBase ¹⁴³ reúne las funciones de la base de datos de secuencias y nombres de genes que anteriormente cumplía el registro de miRNAs ¹⁴⁴, con la primera línea automatizada para predecir genes diana de miRNAs en múltiples genomas animales. El registro y nombre de los miRNAs se asigna de la siguiente forma:

La base de datos asigna a los miRNAs identificadores numéricos secuenciales, clasificándose según el orden en el que se descubran y utiliza prefijos abreviados de 3 o 4 letras para designar la especie.

Las secuencias maduras se denominan "miR", mientras que las horquillas precursoras se denominan "mir".

Los ortólogos (miRNA en diferentes especies con la misma función) son casi idénticos por lo que se designan con el mismo número, ya que la secuencia se conserva entre especies.

Las secuencias parálogas, cuyos miRNAs maduros difieren en sólo una o dos posiciones, reciben sufijos con letras, por ejemplo, miRNA-133a y miRNA-133b.

En el caso de que existan 2 miRNAs que se originen de los extremos opuestos de un mismo pre-miRNA (precursor), se añade el sufijo -3p o -5p, por ejemplo, miR-142-5p y miR-142-3p.

Y finalmente, los distintos *loci* en horquilla que dan lugar a miRNAs maduros idénticos, se diferencian añadiendo un número adicional tras su número correspondiente. Cabe señalar que los esquemas de denominación de plantas y virus difieren sutilmente ¹⁴⁵.

1.6.2.3 Función de los miRNAs

Los estudios científicos evidencian que de manera general los miRNAs regulan la expresión génica postranscripcionalmente, reprimiendo o activando la expresión del mRNA. En concreto, el mecanismo de acción de los miRNAs se basa desde la represión del inicio o elongación de la traducción, hasta la aceleración de los procesos generales de desintegración del gen al que se dirigen. Aunque aún se desconocen algunos de los mecanismos de acción de los miRNAs, existen investigaciones que los asocian a la influencia de las proteínas AGO. Por otra parte, y a pesar de que la inmensa mayoría de miRNAs reconocen sus dianas únicamente a través de su secuencia semilla, en algunas ocasiones, tal complementariedad parcial no permite la escisión de la diana, incluso cuando el miRNA está unido a AGO2. No obstante, los miRNAs de animales normalmente desencadenan la degradación de los mRNA a los que se unen ¹⁴⁶.

Por otro lado, los métodos cuantitativos de secuenciación y proteómica de alto rendimiento para medir la abundancia de mRNA y proteínas, así como los nuevos métodos que miden la ocupación de los mRNA en los ribosomas, han generado una gran controversia sobre la función de los miRNAs sobre sus genes dianas. Estos RNAs generalmente reprimen la expresión de genes, pero también se han relacionado con la activación de genes. Sin embargo, el mecanismo de activación es indirecto, con la represión de un supresor que conduce a una mayor expresión de transcritos específicos ¹⁴⁷.

En cuanto a sus funciones biológicas, es importante conocer la localización de los miRNAs en los diferentes tejidos del organismo, lo cual nos llevaría a una mayor comprensión de sus funciones en las diferentes vías de señalización génica o a su

asociación a alguna patología. A continuación, describiremos los miRNAs que se encuentran circulando en el organismo en fluidos como el plasma o mediante vesículas extracelulares y aquellos miRNAs que son específicos de un tejido.

1.6.2.4 MiRNAs circulantes (c-miRNAs)

Los c-miRNAs son un tipo de RNA endógenos, estables, monocatenarios, pequeños (~22 nucleótidos), y que no codifican para proteína.

Los c-miRNAs a diferencia de los miRNAs intracelulares, muestran una notable estabilidad y resistencia a la degradación por la actividad de la RNasa endógena, y en su mayoría se derivan de diferentes tipos de células de diversos tejidos como el corazón, pulmón, hígado y riñón.

Se ha propuesto que los c-miRNAs pueden presentar una secreción activa cuando residen en microvesículas tales como exosomas, micropartículas y cuerpos apoptóticos o cuando están asociados a proteínas como las lipoproteínas o las AGO. Por el contrario, los c-miRNAs pueden presentar una secreción pasiva en células que están dañadas.

Es importante destacar que debido a la estabilidad de los c-miRNAs, se ha incrementado el interés en su uso como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades, incluida la ECV y el cáncer ¹⁴⁸.

1.6.2.5 miRNAs intracelulares

Los miRNAs intracelulares son aquellos que mantienen su regulación dentro de la propia célula y al igual que sus formas extracelulares participan en respuestas fisiológicas y adaptativas, como en el inicio y en el desarrollo de estados patológicos, como la ECV ¹⁴⁹.

El conocimiento del patrón de expresión de los miRNAs en diferentes tejidos es esencial para comprender el tanto el desarrollo normal como el desarrollo de la enfermedad del tejido específico. Además, conocer los tejidos que expresan miRNAs específicos ayuda a comprender la función de estos miRNAs que se encuentra en la célula, y que podrían servir como biomarcadores de una enfermedad en concreto. Un

ejemplo de miRNAs específicos de tejidos es el miR-122, el cual presenta altos niveles de expresión en el hígado, en especial en pacientes con lesión hepática inducida por fármacos, esteatosis, infecciones por hepatitis B y C y en pacientes con carcinoma hepatocelular ¹⁵⁰. Por otro lado, estos miRNAs se pueden liberar a los fluidos corporales y se pueden transportar (libres o dentro de microvesículas) a otros órganos, donde podrían desencadenar efectos metabólicos en tejidos distantes, abriendo así nuevas posibilidades para un uso potencial de miRNAs como biomarcadores para el diagnóstico, el pronóstico y la personalización del tratamiento de las enfermedades metabólicas y la obesidad ¹⁵¹.

1.6.2.6 Métodos de detección de miRNAs

Para la identificación y evaluación de la expresión de los miRNAs encontramos algunos métodos, dentro de los cuales tenemos el de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR). En este método se utiliza la enzima transcriptasa para generar copias de DNA a partir de miRNAs y sondas fluorescentes para amplificar y cuantificar la concentración de una “secuencia diana” en función de su ciclo umbral. Otro método es el de los microarrays, el cual se basa en la hibridación de los miRNAs con chips que contienen sondas coincidentes, cuantificándose la magnitud de la unión del miRNA ¹⁵². Por último, la secuenciación de última generación (NGS) y la PCR digital (dPCR), como NanoString, son prácticas actuales estándar para cuantificar y perfilar los miRNAs ¹⁵³.

En concreto, la NGS se caracteriza por ofrecer una mayor eficiencia, una identificación decisiva de las especies de miRNA y los medios para cuantificar con precisión los números de copias de miRNAs ¹⁵⁴. La dPCR es una reelaboración de la PCR que divide una muestra en millones de reacciones que contienen una o ninguna copia de la secuencia diana ¹⁵⁵. Las sondas fluorescentes se utilizan como *primers* de PCR para amplificar el objetivo, el cual se identifica en un compartimento positivo, pero no se encuentra amplificación en los subconjuntos negativos. En la PCR tradicional, la cuantificación se basa en un control o referencia interna; mientras que la dPCR calcula directamente la cantidad de miRNA sin la necesidad de ciclos de amplificación. Por último, cuando se observa la abundancia y la localización de miRNA en el contexto de

la célula, los investigadores suelen utilizar técnicas de hibridación *in situ*, para la co-localización de miRNA y mRNA.

Por otro lado, uno de los principales problemas en la detección de los miRNAs es la determinación del umbral apropiado para la cuantificación de los miRNAs. Ya que los métodos de detección suelen ser demasiado sensibles a la contaminación menor por ácido nucleico o a la amplificación de fondo, lo cual nos hace detectar falsos positivos y resultados sesgados. Como tal, para confirmar la detección de bajo nivel de miRNAs en una muestra, los investigadores deben utilizar un conjunto de datos de diferentes metodologías para disminuir la posibilidad de contaminantes y la señal de fondo ¹⁵⁶.

1.6.3 LncRNAs

Dentro de los ncRNAs encontramos una familia de transcritos denominados RNAs no codificantes largos (lncRNA). Estos lncRNAs se caracterizan por estar implicados en una gran diversidad de procesos biológicos, así como en la regulación de diferentes actividades, como la degradación, traducción y cinética de proteínas del mRNA, o funcionar como señuelos o andamios del RNA. A diferencia de otros tipos de ncRNAs, los lncRNAs no se han investigado en abundancia, pero aun así se ha demostrado su importancia en el desarrollo y asociación en diferentes patologías ¹⁵⁷, como las enfermedades autoinmunes y metabólicas, trastornos neurológicos y musculares y el cáncer ¹⁵⁸.

Algunos lncRNAs permanecen vinculados a su sitio de transcripción e interactúan con las proteínas para regular la expresión de genes en *cis* ¹⁵⁹. También pueden atraer como “esponjas” a los miRNAs ¹⁶⁰ o unirse a potenciadores, a los que ayuda en su actividad como por ejemplo promoviendo la formación de bucles de cromatina y el reclutamiento de complejos remodeladores ¹⁶¹. Además, los lncRNAs pueden unirse a mRNAs antisentido y regularlos postranscripcionalmente, o funcionar como andamio para el ensamblaje de complejos macromoleculares ¹⁶².

En relación al número total de lncRNAs, en la versión más reciente de GENCODE v.30 incluye 14.880 transcritos basados en evidencia, anotados en el genoma humano ¹⁶³. Por otro lado, menos del 3% de los lncRNA descubiertos tienen funciones atribuidas y de los que se han caracterizado, se puede confirmar que pueden funcionar a través de una

variedad de mecanismos para regular la expresión génica tanto a nivel transcripcional como postranscripcional ¹⁶⁴.

Existen muchas categorías y subcategorías de lncRNAs. Entre los principales tipos de lncRNAs podemos incluir: antisentido, bidireccional, asociado a potenciador, lncRNA intergénico y pseudogenes ¹⁶⁵. La función del lncRNA no se puede determinar basándose simplemente en su clasificación. Sin embargo, dicha clasificación a veces puede proporcionar información sobre su mecanismo de acción, como por ejemplo los lncRNA antisentido que afectan a sus genes vecinos. Además, esta misma clasificación también puede conducir a suposiciones erróneas sobre cómo el lncRNA regula la expresión génica. Recientemente, se ha demostrado que algunos lncRNA en realidad codifican pequeños péptidos, lo que indica que estos genes se clasifican erróneamente como no codificantes, aunque es posible que también puedan tener funciones como RNA no codificantes, además de su capacidad de codificación de péptidos. Por tanto, es importante contar con una metodología lógica para estudiar la importancia biológica de estos genes ¹¹⁹.

1.6.3.1 Transcripción y localización de los lncRNAs

Estudios llevados a cabo sobre todo el transcriptoma ha mostrado que los lncRNAs en general exhiben perfiles de expresión más específicos que los mRNA; es decir, se expresan de manera específica en función del tipo celular, tejido, etapa de desarrollo o estado de enfermedad. Esta especificidad ha llevado a sugerir que la expresión de los lncRNAs está regulada de una forma más estrecha que incluso la de los genes que codifican proteínas, lo que defiende el papel esencial de los lncRNA en la determinación del estado celular. Sin embargo, desde la perspectiva del estado de la cromatina, los lncRNAs aparentemente siguen las mismas reglas que los genes codificadores de proteínas ¹⁶³.

En cuanto a su transcripción, la mayoría de los promotores eucariotas son bidireccionales, de modo que la iniciación de Pol II puede generar una transcripción en cualquier dirección. Para alcanzar sus formas maduras los transcritos de RNA nacientes se someten a extensos eventos de procesamiento cotranscripcional y postranscripcional, como el taponamiento 5', el empalme, la poliadenilación y la modificación química de la base. Durante este período de transcripción del RNA, algunos lncRNAs experimentan

formas alternativas de procesamiento que los distinguen de otros transcritos. Los tRNA maduros se recortan a partir del pre-tRNA mediante el complejo de ribonucleoproteína de RNasa P, que a su vez contiene un cRNA catalítico. De esta manera, la escisión de RNasa P es un método alternativo a la escisión canónica y la poliadenilación que se utiliza para procesar los extremos 3' para la gran mayoría de los mRNAs y lncRNAs ¹⁶⁶.

Por otro lado, se conoce que, en comparación con los mRNAs, los lncRNAs están más enriquecidos en el núcleo que en el citoplasma, y dentro del núcleo ocupan la fracción de cromatina. El 17% de los lncRNAs frente al 15% de los mRNAs están enriquecidos en el núcleo, mientras que el 4% los lncRNAs frente al 26% de los mRNAs están enriquecidos en el citoplasma. Aunque los lncRNAs tienen un patrón de localización más sesgado en el núcleo que los mRNAs, hay más lncRNAs por número de transcritos en el citoplasma que en el núcleo ¹⁶⁷. Esta observación concuerda con un estudio en el que se describe que la densidad de lectura de lncRNA es mayor en la fracción nuclear, y apoya aún más la teoría de que muchos lncRNAs están involucrados en la regulación epigenética de la cromatina ¹⁶⁸.

1.6.3.2 Nomenclatura de los lncRNAs

El Comité de Nomenclatura Genética de HUGO (HGNC) ha establecido nombres únicos para la mayoría de los genes. En el caso de los ncRNAs pequeños pueden definirse en sus respectivas clases por su homología compartida y función común. Por el contrario, los lncRNAs representan un conjunto dispar de *loci* relacionados sólo por su tamaño, más de 200 bases de longitud, no compartiendo homología de secuencia conservada y exhibiendo funciones variables. Por ello, y al igual que con los genes, siempre que sea posible los lncRNAs se nombran con respecto a su función.

El protocolo para asignar el nombre de los lncRNAs depende de la HGNC. En primera instancia los investigadores deben comunicarse con el HGNC con sus sugerencias antes de la publicación con el fin de verificar si el símbolo del gen propuesto puede ser aprobado. Aunque se han predicho miles de lncRNAs en el genoma humano, para la gran mayoría su función sigue sin resolverse, por lo tanto, los genes de lncRNAs sin función conocida se nombran en función de su contexto genómico ¹⁶⁹.

1.7 Epigenética y ncRNAs en enfermedades metabólicas

El constante aumento de enfermedades metabólicas ha conllevado a profundizar en el estudio de los mecanismos moleculares que subyacen en estas patologías. En este sentido, además de los factores epigenéticos o genéticos, en los últimos años se ha convertido en una necesidad explorar otras posibles causas de este fenómeno.

El término epigenética se refiere a cambios específicos en la química del DNA celular, que modifican la expresión génica independientemente de su secuencia lineal. Si bien el término de epigenética aún sigue siendo debatido, de forma general se refiere a factores externos a la secuencia de los nucleótidos que afectan a la expresión génica, y que a su vez afectan a la forma en que los mecanismos de transcripción y otras proteínas se unen al DNA, lo que conduce a una expresión genética alterada que afecta al metabolismo ¹⁷⁰. Los factores epigenéticos son heredables de célula a célula hija dentro de un organismo, y existe una creciente evidencia de que esta heredabilidad puede ser también transgeneracional entre los organismos ¹⁷¹.

Dentro de los factores epigenéticos encontramos la modificación de histonas, la metilación del DNA y la regulación epigenética de la expresión génica mediada por el RNA, siendo esta última en la que nos enfocaremos en el presente manuscrito.

Los RNA pequeños, como los miRNAs, y los RNAs más largos, como los lncRNAs, se han asociado con alteraciones en la expresión génica. Los miRNAs asociados a RISC se dirigen a los mRNA para su degradación, lo que reduce la producción final del gen diana, mientras que los lncRNA se han asociado con la reprogramación de estados de cromatina y la marcación del límite entre los dominios de cromatina activos y silenciosos ¹⁷⁰.

Dentro de los RNAs que regulan la expresión génica, los miRNAs son los que mejor están caracterizados y muchos de ellos están asociados al SM y a la obesidad, ya que pueden afectar negativamente los niveles séricos de glucosa y lípidos, aumentar los niveles de inflamación e hipertrofia adiposa o la síntesis de mecanismos proinflamatorios como citocinas en células endoteliales ¹⁷². Por otro lado, se ha descrito que varios miRNAs, como el let-7 o el miR-221, parecen tener un efecto protector contra el SM, mediante la inhibición de la acumulación de lípidos hepáticos inducida por AG o la regulación de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa en el tejido adiposo ¹⁷³.

Sin embargo, comprender el papel de los ncRNAs en el SM no siempre es claro. Una mayor exploración en modelos experimentales podría proporcionar datos sobre qué ncRNAs están afectando directamente la disfunción metabólica relacionada con la obesidad, lo que permitirá a los investigadores centrarse en aquellos RNAs que tienen el mayor potencial para futuras terapias ¹⁷⁰.

1.8 Terapias dirigidas a RNAs

La funcionalidad de los ncRNAs se ha convertido en un nuevo enfoque terapéutico. En la actualidad, la mayoría de las investigaciones están enfocadas en los miRNAs y el cáncer. Sin embargo, cada vez más aumenta el interés por otro tipo de enfermedades y otros tipos de ncRNAs.

Modular el mRNA ha sido un objetivo terapéutico potencial desde finales de la década de 1970 con la introducción de los nucleótidos antisentido ¹⁷⁴. Algunas de las estrategias terapéuticas se basan en identificar un mRNA involucrado en una enfermedad, usar la secuencia de mRNA para diseñar un oligonucleótido complementario, introducir el oligonucleótido en las células de modo que al unirse al mRNA se interrumpa la expresión de una proteína y se alivien los síntomas de la enfermedad ¹⁷⁵. Por ello, algunas de estas terapias empleadas se basan en la inhibición de la función de los RNAs, incluidos los miRNAs.

El conocimiento de que los ncRNAs regulan sus objetivos a través del emparejamiento de bases ha llevado al uso de oligonucleótidos antisentido en la inhibición a nivel terapéutico de la función de un miRNA. Sin embargo, esta terapia ha tenido muchos inconvenientes ya que la mayoría de los fármacos son moléculas pequeñas hidrófobas, de menos de 500 daltons de peso molecular y con menos de cinco donantes o aceptores de enlaces de hidrógeno ¹⁷⁶, siendo el tamaño molecular un impedimento para la interacción del miRNA. Los oligonucleótidos, por el contrario, tienen masas de miles de daltons, contienen muchos donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno y tienen múltiples cargas negativas ¹⁷⁷. A diferencia, por ejemplo, de los anticuerpos que representan otra clase de agentes terapéuticos de mayor tamaño y químicamente complejos, los oligonucleótidos que se dirigen al RNA celular deben ingresar a las células para que sean activos. A pesar de estos logros, todavía no está claro si los ácidos

nucleicos sintéticos pueden competir con éxito con los fármacos de moléculas pequeñas y seguir el camino de los anticuerpos terapéuticos formando una gran clase de compuestos ampliamente utilizados.¹⁷⁸

También como terapias en el uso de ncRNAs tenemos los oligonucleótidos que son complementarios a un miRNA, y que pueden bloquear su actividad¹⁷⁸. Otra estrategia terapéutica utilizada en la función de los miRNAs es la de "esponjas de miRNAs". Estas esponjas actúan como vectores que contienen múltiples sitios de unión de miRNAs sintéticos que se colocan bajo el control de promotores fuertes para producir grandes cantidades de transcritos, actuando como esponjas para miRNAs afines, evitando su asociación con sus genes diana¹⁷⁹.

En cuanto a los lncRNAs, existen hipótesis que indican que estos ncRNAs pueden afectar a la transcripción o al empalme del DNA y están emergiendo como una clase prometedora de nuevos objetivos farmacológicos. Sin embargo, la falta de conservación entre las secuencias de lncRNA en humanos y modelos animales experimentales complica el desarrollo de terapias relacionadas. A su vez, la localización celular difiere entre los lncRNAs, y por ende la eficacia de las estrategias de silenciamiento de genes¹⁷⁸.

En la actualidad, la gran mayoría de estas terapias indicadas se utilizan en tratamientos contra el cáncer o en la inhibición de crecimiento tumoral¹⁸⁰. El descubrimiento de fármacos que involucren ncRNAs representa un gran desafío. Por un lado, el RNA tiene una capacidad probada repetidamente de sorprendentes actividades biológicas, con resultados notables en estudios a lo largo de varias décadas, pero también ha sido propenso a investigaciones irreproducibles. Por lo tanto, el descubrimiento y el desarrollo de fármacos debe continuar con la comprobación de las hipótesis que se plantean y en las que se puedan confirmar las interacciones moleculares y los resultados biológicos.

Además de los estudios farmacológicos, recientemente se ha descubierto que factores nutricionales como la dieta y los compuestos bioactivos que la constituyen pueden modular la expresión de los ncRNAs, así como su funcionalidad, convirtiéndose en una

nueva estrategia terapéutica en el control de enfermedades, como por ejemplo las asociadas al SM y el cáncer.

1.9 Modulación del epigenoma a través de la dieta

A diferencia del genoma, el epigenoma puede modificarse y, por tanto, algunos marcadores de riesgo epigenético tienen el potencial de revertirse. Estas modificaciones pueden originarse por medio de fármacos, dieta u otros factores ambientales como el consumo de tabaco o el estrés emocional ¹⁸¹. Si bien estas modificaciones epigenéticas tienen lugar durante el desarrollo temprano de las células embrionarias, tiene una importante repercusión en la vida posterior. Como se mencionó anteriormente, las modificaciones epigenéticas investigadas incluyen la metilación del DNA, las modificaciones de histonas y la influencia de los miRNAs.

Aunque menos pronunciada, la variación epigenética inducida por la nutrición puede ocurrir a lo largo de la vida ¹⁸². La nutrición tiene efectos epigenéticos transgeneracionales, y cada vez se recopila más información sobre cuando los seres humanos son más sensibles a los efectos epigenéticos nutricionales y qué compuestos nutricionales pueden tener un mayor impacto.

Para determinar la influencia de un alimento en particular sobre las modificaciones epigenéticas y el riesgo de una enfermedad, la ingesta del alimento de interés debe evaluarse retrospectiva o prospectivamente en una población humana adecuada, como puede ser el caso de la dieta mediterránea. Para lograrlo, a menudo se lleva a cabo una intervención dietética durante un tiempo suficiente en que se puedan reportar cambios epigenéticos. Antes de implementar un estudio de intervención dietética, primero es necesario identificar el patrón dietético, los alimentos o los compuestos alimentarios que se incluirán en la intervención dietética ¹⁸³. A partir de entonces, la intervención debe aplicarse de manera que el estudio tenga la potencia suficiente y se identifiquen los datos que se recopilarán.

Lo cierto es que el estudio de la nutrición es complejo y cada vez más los estudios apuntan a desarrollar terapias de nutrición de precisión, haciéndose imprescindible el conocimiento entre la interacción de la dieta y nuestro genoma, microbioma o epigenoma, como lo es el caso de la modulación de los miRNAs a través de los

compuestos bioactivos de los alimentos. Además, como mecanismo epigenético, los miRNAs pueden mediar los efectos de la nutrición y pueden ser causales en el desarrollo de muchas enfermedades crónicas comunes ¹⁸⁴.

No obstante, existe una controversia entre los mecanismos moleculares de cómo la dieta y el patrón dietético pueden influir en la salud y en la enfermedad y el papel de la dieta en la modulación de la actividad y función de los miRNAs endógenos. De hecho, se ha descubierto que varios compuestos dietéticos bioactivos modulan la expresión de los ncRNAs.

También se han realizado estudios sobre la influencia de la dieta en la expresión de miRNAs ¹⁸⁵. Los estudios nutrigenómicos revelan que un alto contenido de compuestos bioactivos como los polifenoles o AG son capaces de modular la expresión de varios transcritos y miRNAs involucrados en diferentes vías, es decir, metabolismo de glúcidos/lípidos, proliferación, inflamación y cáncer que apoyan los efectos que promueven la salud ¹⁸⁶. En este sentido, algunos datos indican que determinados factores dietéticos, pueden influir en las redes reguladoras de células madre, en parte, al modular los niveles de los miRNAs. Aunque los estudios en animales han dilucidado la modulación de los miRNAs por factores dietéticos *in vivo*, se necesitan de más estudios funcionales y con uso de herramientas emergentes. Del mismo modo, es necesario explorar las consideraciones sobre la biodisponibilidad y el metabolismo de compuestos bioactivos de la dieta ¹⁸⁷.

A continuación, se describen algunos compuestos bioactivos de la dieta que podrían regular la expresión de los ncRNAs, como son los AG y los polifenoles, los cuales han sido objeto de estudio en la presente tesis doctoral.

1.9.1 Ácidos grasos

Previamente en este manuscrito, los AG han sido abordados como biomoléculas imprescindibles del metabolismo lipídico (**sección 1.4.1**). Sin embargo, en este apartado nos enfocaremos a describirlos como compuestos bioactivos de la dieta.

Los lípidos constituyen el segundo macronutriente productor de energía de nuestro organismo y han formado parte de nuestra dieta durante miles de años. Su ingesta ha

sufrido grandes variaciones a lo largo de la historia, siendo esta la razón por la que nuestro genoma aún se encuentra en proceso de adaptación al consumo de grasas ¹⁸⁸. Por ello, una ingesta excesiva o deficitaria de lípidos podría conllevar al desarrollo de enfermedades asociadas a su metabolismo ¹⁸⁹.

Los alimentos contienen diferentes cantidades de lípidos y diferentes tipos de AG, los cuales pueden verse afectados por los métodos de procesamiento, almacenamiento y cocción. En los seres humanos, el consumo de estos AG está dado en función de algunos factores como el tipo de dieta, el estado fisiológico, la ubicación geográfica y hasta incluso algunas prácticas culturales y religiosas ¹⁹⁰. En personas sanas, la mayoría de los AG consumidos a través de la dieta, quizás >95%, están disponibles en el torrente sanguíneo tras ser digeridos y absorbidos por nuestro organismo. Por otro lado, y a excepción de los AG esenciales que deben provenir de la dieta, estas biomoléculas también pueden ser sintetizadas en el cuerpo humano a partir de precursores no lipídicos como la glucosa o a través de otros AG.

Los AG circulan en el torrente sanguíneo como compuestos lipídicos más complejos (por ejemplo, los TG, fosfolípidos, ésteres de colesterol) dentro de las lipoproteínas, o como AG no esterificados "libres". Los diferentes conjuntos de lípidos en sangre tienen diferentes composiciones de AG y estos se ven afectados en parte por la ingesta de AG en la dieta y en parte por procesos metabólicos ¹⁹¹.

En cuanto a las principales funciones biológicas de los AG podemos destacar su aporte energético y su participación como compuestos de las membranas celulares, del metabolismo celular y tisular, así como del sistema endocrino, ya que algunas hormonas son de naturaleza lipídica ¹⁹². Dentro de estas funciones los AG, participan en la regulación de las vías de señalización intracelular, la actividad de factores de transcripción, la expresión génica y la regulación de la producción de mediadores lipídicos bioactivos.

Tradicionalmente el consumo excesivo de AG se ha relacionado con la ECV. Sin embargo, en la actualidad también se conoce que dicho consumo excesivo puede influir en otro tipo de enfermedades, incluidas las enfermedades metabólicas como la DT2, las enfermedades inflamatorias y el cáncer. Es importante indicar que los efectos biológicos

y el impacto de los AG sobre la salud varían según su tipo ¹⁹¹. A continuación, describiremos algunos de ellos.

1.9.1.1 Ácidos grasos saturados

Los AG saturados poseen en su estructura una cadena larga sin dobles enlaces entre sus átomos de carbono. Están presentes en el aceite de palma y de coco, la manteca de cacao y en grasas de origen animal como la manteca de cerdo, el sebo, la mantequilla, entre otros ¹⁷³. Como resultado de su amplia distribución en grasas y aceites dietéticos, el ácido palmítico (16:0) es el ácido graso más común en muchas dietas, junto con el ácido esteárico (18:0), el ácido mirístico (14:0) y el ácido láurico (12:0) ¹⁹³.

A nivel molecular los AG saturados hacen parte de los fosfolípidos de la membrana celular, así como de otro tipos de lípidos como las ceramidas y los esfingolípidos, por lo que pueden estar implicados en diferentes funciones del metabolismo lipídico, en la señalización celular, en la expresión génica a través de acciones sobre factores de transcripción (SREBP, LXR / RXR, HNF4) ¹⁹⁴ y en la inflamación (NF-κB) ¹⁹⁵. Por otro lado, se conoce que están involucrados en la síntesis de colesterol, AG y TG y también en el ensamblaje, secreción y depuración de lipoproteínas, entre otros aspectos.

En comparación con los carbohidratos y con los AG insaturados, los AG saturados aumentan el colesterol total y las LDL, con un pequeño efecto de aumento en la concentración de las HDL. Por lo tanto, juegan un papel importante en el metabolismo y la función celular y tisular normal, pero también influyen en los factores implicados en la determinación del riesgo de enfermedad cardiometabólica ¹⁹¹.

En cuanto a los mecanismo relacionadas con los ncRNAs, encontramos que el consumo de AG saturados induce a la expresión de miRNAs asociados al daño hepático, como por ejemplo el miR-96 que a su vez está relacionado con la resistencia a la insulina hepática ¹⁹⁶. Por otro lado también se ha descrito el ácido palmítico aumenta la producción de exosomas de hepatocitos y cambia su perfil de miRNAs relacionados con NASH, como lo son el miR-122 y el miR-197 ¹⁹⁷.

1.9.1.2 Ácidos grasos monoinsaturados

Los AG monoinsaturados son aquellos que contienen una cadena carbonada que posee una sola insaturación en su estructura, es decir, poseen un solo doble enlace carbono-carbono. El ácido oleico (18:1 ω -9), es el más abundante en la dieta humana, y en muchos individuos es el AG dietético más prevalente. Este AG está presente en muchos alimentos como aceites vegetales, siendo el aceite de oliva uno de los que más destaca, debido a su fuente rica de ácido oleico, ya que el 70% de la composición lipídica de este aceite está constituida por este AG ¹⁹⁸. Por su parte, el aceite de colza, también conocido como aceite de canola, contiene típicamente alrededor del 60% de AG como ácido oleico, además de nuevas variedades de aceites “altas en ácido oleico” que normalmente son ricos en otro tipo de AG, como por ejemplo, el ácido linoleico en el aceite de girasol. Las grasas lácteas contienen ácido oleico y también ácido vaccénico (18:1 ω -7). Otro AG monoinsaturado presente en la dieta es el ácido palmitoleico (16:1 ω -7), el cual se encuentra en cantidades bajas en muchos aceites vegetales y grasas animales y es bastante abundante en el aceite de macadamia y aceites de pescado. Tanto el ácido palmitoleico como el oleico se pueden sintetizar *de novo* en humanos, por Δ 9-desaturación de los ácidos palmítico y esteárico, respectivamente. Muchos fosfolípidos de la membrana celular contienen proporciones significativas de ácido oleico y en menos cantidad de ácido palmitoleico.

En cuanto a los efectos en la salud, reemplazar los AG saturados con ácido oleico podría tener un efecto reductor del colesterol y las LDL ¹⁹⁹. En comparación con los AG poliinsaturados, que describiremos en el siguiente apartado, el ácido oleico limita la formación de LDL oxidadas con efecto proaterogénico ²⁰⁰. Se esperaría que la disminución de la peroxidabilidad de las lipoproteínas y el ácido oleico de la membrana celular en comparación con los AG poliinsaturados limite la inflamación, ya que el estrés oxidativo es proinflamatorio. Sin embargo, aunque a menudo se afirma que el ácido oleico es "antiinflamatorio", sus efectos sobre los procesos inflamatorios son pocos ²⁰¹. Por otro lado, se ha demostrado que el ácido oleico tiene un pequeño efecto reductor sobre la presión arterial ²⁰² y puede mejorar el control de la glucosa y la sensibilidad a la insulina ²⁰³. Por último, a menudo los efectos del ácido oleico se han evaluado cuando se ha usado para reemplazar los AG saturados de la dieta, por lo que es

probable que los efectos observados en estos estudios se deban a la eliminación parcial del efecto biológico de los AG saturados más que a un efecto molecular específico o acción celular del ácido oleico.

En lo relacionado a ncRNAs, se demostró que el ácido oleico puede estar involucrado en la biogénesis del miR-7 y por el contrario, el pri-miR-16 muestra un procesamiento reducido en presencia de este AG monoinsaturado ²⁰⁴.

1.9.1.3 Ácidos grasos poliinsaturados

Los AG poliinsaturados se caracterizan por tener dos o más dobles enlaces en su cadena de carbono. Dichos AG pueden ser clasificados considerando la ubicación del primer doble enlace con respecto al último metilo de la cadena carbonada. Por ejemplo, los AG n-3 y n-6 son dos de las clases de AG poliinsaturados más importantes desde el punto de vista biológico y tienen su primer doble enlace en el tercer o sexto carbono del extremo de la cadena, respectivamente. El carbono final en la cadena AG también se conoce como carbono omega, entre los que podemos destacar los omega-3 (ω -3) o el omega-6 (ω -6).

Los AG insaturados presentan dos tipos de isomería estructural, la posicional y la geométrica. La posicional se caracteriza por que los dobles enlaces tienen diferente ubicación en la cadena hidrocarbonada, son los denominados "AG conjugados", los cuales son poco comunes en la naturaleza. Por su parte, los AG con isomería geométrica son aquellos en los que cambia la estructura espacial del doble enlace. Como se observa en la **Figura 1.8**, los AG *cis* son aquellos cuyos grupos semejantes o idénticos (generalmente grupos -H) se localizan en el mismo lado de un doble enlace, mientras que los AG *trans* son aquellos en los que los -H se disponen uno a cada lado del doble enlace.

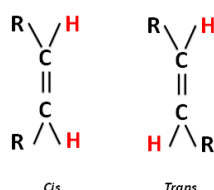


Figura 1.8 Estructura de AG insaturados según isomería geométrica.

Existen hallazgos emergentes que apoyan la sugerencia de que los AG, en particular los AG poliinsaturados, pueden modificar el epigenoma ²⁰⁵. Por ejemplo, los AG poliinsaturados pueden ejercer ciertos efectos biológicos por modulación directa de los miRNAs o por medio de otros metabolitos (resolvinas, lipoxinas y proteínas) que surgen de los AG poliinsaturados.

Por otro lado, se conoce que el cambio en la expresión de los miRNAs y los AG poliinsaturados de la dieta subyacen en diferentes patologías o estados de inflamación. Esta hipótesis se pudo comprobar en un estudio realizado en macrófagos y monocitos, donde se demostró que este tipo de AG modulan la expresión de miRNAs analizados, independientemente de la presencia ausencia de un estimulador inflamatorio ²⁰⁶. En cuanto a los AG poliinsaturados altamente conocidos como lo son los ω -3 y los ω -6, también se ha podido comprobar que su consumo puede inducir al cambio de expresión de miRNAs relacionados con diferentes estados de inflamación como el miR-19b-3p, miR-29c, miR-146b-5p, miR-183-5p y miR-292-3p ²⁰⁷.

1.9.1.4 Ácidos grasos en forma *cis*

Entre los AG *cis* destaca el ácido linoleico (18: 2 ω -6) como el AG ω -6 más prevalente de la dieta humana. El ácido linoleico es un AG esencial y se produce en las plantas. Es por ello por lo que los encontraremos en altas proporciones en muchas semillas, nueces y aceites de origen vegetal. El segundo AG ω -6 dietético más común es el ácido araquidónico (20: 4 ω -6), el cual se encuentra en alimentos de origen animal como la carne y los huevos.

Al igual que otros AG, los AG *cis* también se encuentran en los fosfolípidos de membrana celulares. En concreto, el ácido linoleico es un componente importante de las ceramidas, particularmente las que se encuentran en la piel ²⁰⁸, y su deficiencia da como resultado la degradación de la integridad de la piel y la incapacidad de prevenir la pérdida de agua transdérmica.

En cuanto al metabolismo de los lípidos, está bien demostrado que el ácido linoleico reduce el colesterol en sangre así como las concentraciones de LDL, particularmente cuando reemplaza a los AG saturados comunes ¹⁹⁹, ya que actúa a través de SREBP para

reducir la biosíntesis de colesterol y regula al alza la expresión de proteínas y genes del LDLR hepático, creando una situación que favorece la eliminación hepática de LDL circulante. Respecto a la HDL, el ácido linoleico tiene un impacto limitado sobre su concentración. Por otro lado, se ha descrito que el ácido linoleico tiene un pequeño efecto reductor sobre la presión arterial y que aumenta la sensibilidad a la insulina ²⁰⁹. El ácido linoleico se puede metabolizar a derivados oxidados (ácidos hidroxióctadecadienoicos), los cuales están involucrados en la inflamación y la lesión celular ²¹⁰.

Entre AG poliinsaturados en forma *cis* también podemos encontrar el ácido araquidónico, el cual se caracteriza por tener una función estructural en el cerebro, razón por la que es adicionado en las fórmulas para lactantes. Otro AG poliinsaturado en forma *cis* destacable es el ácido α -linolénico ω -3 AG poliinsaturados (18: 3 ω -3) que se encuentra en los tejidos de las plantas verdes y en muchas semillas, nueces y aceites vegetales en cantidades modestas. Existe una vía metabólica por la cual el ácido α -linolénico puede convertirse en ácido eicosapentaenoico (EPA; 20: 5 ω -3) y luego en ácido docosapentaenoico (DPA; 22: 5 ω -3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22: 6 ω -3). Esta vía comparte las mismas enzimas que el metabolismo del ácido linoleico, lo que significa que existe una competencia directa por el metabolismo de los AG poliinsaturados ω -3 y ω -6 ²¹¹. Una proporción dietética típica de ácido linoleico vs α -linolénico en las dietas occidentales es de 7 a 20 ²¹². Tanto el EPA, DPA y DHA se encuentran en los mariscos, especialmente en los pescados grasos y en los suplementos de aceite de pescado, lo cual nos podría explicar las limitaciones en la dieta de estos AG.

Al igual que los demás AG, los AG poliinsaturados ω -3 de cadena muy larga afectan las concentraciones de lípidos en sangre, por ejemplo, el EPA y DHA son particularmente eficaces para reducir las concentraciones de TG, y a su vez afectan muchos procesos relacionados con la presión arterial, incluida la producción de eicosanoides con efectos vasoactivos, la secreción de aldosterona, la generación de óxido nítrico por el endotelio, la reactividad vascular y la hemodinámica cardíaca. En consecuencia, el EPA y el DHA reducen la presión arterial, tanto sistólica como diastólica ²¹³.

Este tipo de AG poliinsaturados han sido estudiados como suplementos dietéticos sobre la expresión de genes y miRNAs relacionados en el tratamiento de enfermedades como el cáncer ²¹⁴, sin embargo, no hay pruebas suficientes que comprueben esta afirmación. Aun así, se han encontrado investigaciones en la que algunos AG como el EPA o el DHA están asociados a los cambios de expresión de los miRNAs. Alguno de estos miRNAs son el miR-455-3p y miR-129-5p, ambos modulados por el consumo de EPA en tejido adiposo marrón ²¹⁵ y los miRNAs: miR-192 y miR-30c modulados por el DHA en células de hígado e intestino ²¹⁶.

1.9.1.5 Ácidos grasos en forma *trans*

Los AG *trans*, a diferencia de los *cis*, contienen uno o varios enlaces dobles aislados (no conjugados). Estos AG pueden generarse a través de procesos metabólicos, procesos industriales o mediante la cocción. Los AG *trans* producidos tienen diferentes propiedades físicas y biológicas de sus análogos insaturados *cis*, y parece que los AG *trans* naturales pueden tener propiedades biológicas diferentes de los producidos industrialmente. Los AG *trans* se pueden producir como parte de procesos industriales o de cocción de gran proporción, ya que todos los AG insaturados *cis* pueden dar lugar a múltiples isómeros *trans*. Probablemente, los AG *trans* mejor estudiados en el contexto de la salud humana son el ácido elaídico (*trans*-18: 1ω - 9), ácido *trans* vaccénico (*trans*-18: 1ω - 11), ácido *cis*-9, *trans* -11 linoleico conjugado (CLA) y CLA *trans* -10, *cis* -12. La leche y la carne de rumiante son una fuente de ácido *trans* vaccénico y CLA *cis* -9, *trans*-11, mientras que las principales fuentes de ácido elaídico y *trans* -10, *cis* -12 CLA son los aceites procesados a nivel industrial.

La presencia de un doble enlace *trans* hace que las propiedades físicas del AG se parezcan más a las de un AG saturado que a las de un ácido graso insaturado. Por lo tanto, la incorporación de AG *trans* en las membranas celulares hace que sean menos fluidas, lo que influirá en la función e interacciones de las proteínas de la membrana, que a su vez afectará a los procesos de señalización celular.

Varios estudios en humanos han demostrado que los AG *trans* aumentan la concentración de las LDL ²¹⁷. Por lo tanto, y basado en el efecto de los AG *trans* sobre las lipoproteínas sanguíneas, el consumo de este tipo de AG conlleva a un mayor riesgo

de padecer ECV en comparación con otras clases de AG. Los estudios disponibles hasta la fecha sugieren que puede haber efectos específicos de los AG *trans* sobre la biología, el perfil de los factores de riesgo y el riesgo de enfermedad, por lo cual se necesita una mayor exploración en este tema ¹⁹¹.

Dentro de los AG *trans*, al igual que los otro AG mencionados anteriormente, también modulan la expresión de los miRNAs. Dentro de estos miRNAs encontramos el miR-27a y miR-143, lo cuales pueden ser modulados por el consumo de CLA en las células del tejido adiposo ²¹⁸.

1.9.2 Polifenoles

Los polifenoles son compuestos bioactivos de la dieta. Si bien la carencia de ellos no produce alguna enfermedad específica, una ingesta adecuada podría conferir grandes beneficios en la salud ²¹⁹.

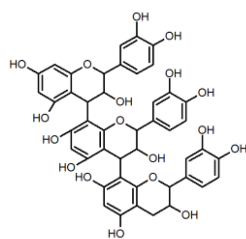
Los polifenoles se encuentran en el té, el cacao, las frutas, las bayas y las verduras. También están presentes especialmente en el vino tinto, al cual se le ha relacionado con un menor riesgo de enfermedad coronaria, debido en gran parte a la presencia de compuestos fenólicos como resveratrol, la catequina, la epicatequina, la quercetina y las antocianinas ²²⁰. Entre las propiedades beneficiosas que se les han atribuido a los polifenoles, está la prevención de accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y diabetes, así como cambios en los perfiles de lípidos del flujo sanguíneo y la presión arterial dependientes del endotelio, la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica ²²¹. Es importante mencionar que algunas de estas atribuciones sobre la salud humana, podrían deberse a la interacción entre los polifenoles y la microbiota, debido a la capacidad que tienen las bacterias intestinales de metabolizar los polifenoles en compuestos bioactivos que producen beneficios clínicos ²²².

Por ejemplo, los miRNAs modulados por polifenoles parecen regular el mRNA que participa en diversas funciones biológicas, como apoptosis, inflamación, metabolismo de lípidos y migración celular ²²³.

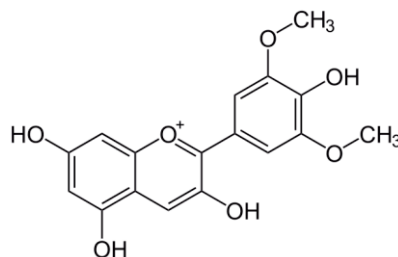
1.9.2.1 Metabolismo de los polifenoles

Los polifenoles son un conjunto heterogéneo de compuestos bioactivos que incluye a los flavonoides, estilbenos, ácidos fenólicos y lignanos ²²⁴. Uno de los grupos de polifenoles más estudiados son los flavonoides, los cuales se caracterizan por tener un esqueleto de 15 carbonos con dos anillos aromáticos bencénicos unidos entre sí por una cadena de 3 carbonos ciclada a través de un oxígeno (**Figura 1.9**). Los flavonoides se subdividen en flavan-3-oles, y sus polímeros derivados, proantocianidinas, flavonoles, flavonas, isoflavonas, flavanonas y antocianinas, así como algunos otros fitoquímicos bioactivos, como terpenoides (por ejemplo, carotenoides) y productos que contienen azufre (por ejemplo, sulforafanos, alicina) ²²⁵.

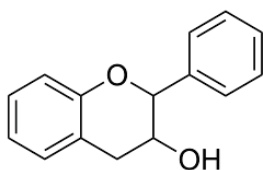
Proantocianidinas



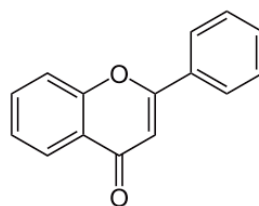
Antocianinas



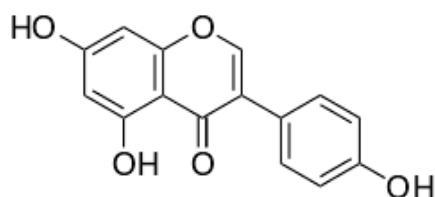
Flavonoles



Flavonas



Isoflavonas



Flavanonas

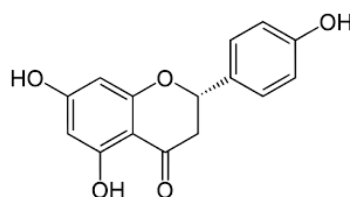


Figura 1.9 Estructuras químicas de flavonoides.

La mayoría de polifenoles se presentan como derivados glicosilados en plantas y alimentos. Para ejercer su función como compuestos bioactivos en el cuerpo humano, estas moléculas sufren diversas transformaciones en el intestino, debido a la acción de las enzimas digestivas, pero también por la acción del metabolismo de la microbiota ²²².

En general, los polifenoles de bajo peso molecular se absorben parcialmente en el cuerpo directamente o después de la conversión metabólica enzimática de fase II en las células del intestino delgado. Por su parte, los polifenoles de alto peso molecular, e incluso los polifenoles de bajo peso molecular, son transportados al intestino grueso en su forma original, para luego ser excretados en las heces, sin absorción intestinal, o son catabolizadas por enterobacterias ²²⁶.

A continuación, describiremos en la **Tabla 1.1** algunos tipos de polifenoles, mayoritariamente descritos en la literatura por su asociación al mejoramiento en el riesgo de padecer ECV.

Tabla 1.1 Efectos en la salud cardiovascular de los polifenoles ²²⁷

Polifenol	Alimento de origen	Efecto en la salud cardiovascular
Flavan-3-oles (proantocianidinas)	Té, nueces, cacao (chocolate), uvas (vino) y legumbres	Reducción del riesgo de diabetes. Efecto beneficioso sobre la rigidez arterial. Menor riesgo de ECV mortal. Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Reducción de la hipertensión diastólica y la hipertensión sistólica.
Antocianinas	Frutas y verduras rojas y azules (arándanos, frambuesas, uvas rojas y cerezas)	Propiedades antiinflamatorias y producen efectos vasculares positivos. Se asocia con un riesgo reducido de infarto de miocardio en hombres y mujeres y produce otros efectos positivos sobre los factores de riesgo cardiovascular. Reducción significativa de TG, colesterol y LDL, la presión arterial sistólica, la glucosa en ayunas, la HbA1c y el índice de masa corporal.
Estilbenos (resveratrol)	Uvas, el vino tinto y las bayas	Acciones antiinflamatorias y antioxidantes. Reduce significativamente la glucosa en ayunas, el colesterol total, y la presión arterial sistólica y diastólica. Efectos beneficiosos sobre la NAFLD al modular los parámetros lipídicos. Mejor control de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en individuos con afecciones cardiometabólicas.
Flavonoles (quercetina)	Manzana	Mejora significativamente la función endotelial en individuos con riesgo de ECV. Reduce significativamente la presión arterial sistólica y las LDL.

Algunos polifenoles como los flavonoides mejoran la función endotelial, el metabolismo de los lípidos y la homeostasis de la glucosa, y pueden reducir el estrés oxidativo y la presión arterial ²²⁸. La mayoría de los efectos de los flavonoides en la salud se han atribuido a la alteración de la expresión genética que codifica proteínas metabólicas claves. Estas modificaciones genéticas pueden resultar de la interacción de polifenoles con cascadas de señalización y/o con factores epigenéticos como los miRNAs ²²⁹.

Los polifenoles tienen propiedades beneficiosas sobre casi todas las enfermedades crónicas, y recientemente se ha demostrado que los extractos de polifenoles y polifenoles como la quercetina o el resveratrol modulan la expresión de los miRNAs ²³⁰.

En conjunto, estos resultados proporcionan evidencia de la capacidad de los polifenoles de la dieta para influir en la expresión de miRNAs. Sin embargo, se necesitan más estudios en humanos para dilucidar los efectos de los extractos de polifenoles sobre los miRNAs y las vías metabólicas afectadas por estas pequeñas moléculas, mostrando una relación causa-efecto ²³¹.

En la actualidad se intenta conocer los métodos de transporte de ncRNAs como los miRNAs, dentro de los cuales se encuentra las vesículas extracelulares (VE) como los exosomas. Al parecer, los hábitos alimenticios pueden inducir la regulación de los genes a través de la modulación de los RNA exosómicos o también al transporte de compuestos bioactivos a través de estas VE.

1.10 Vesículas extracelulares

Los organismos poseen mecanismos de comunicación intercelular, que se llevan a cabo a través del contacto directo célula-célula o a través de la secreción de moléculas entre ellas. En las últimas décadas se ha descrito el mecanismo de comunicación intercelular que implica la transferencia de VE. Estas vesículas se denominan generalmente microvesículas, ectosomas, vesículas desprendibles o micropartículas, y entre ellas podemos destacar a los exosomas ²³².

La clasificación de las VE se basa en su tamaño de partícula, entre las que se han distinguido tres poblaciones principales: los exosomas, las microvesículas y los cuerpos

apoptóticos ²³³. En relación con los exosomas, fueron definidos inicialmente como partículas de bicapa lipídica de 50 a 100 nm de diámetro liberadas por las células; posteriormente dicho rango de tamaño se aumentó para incluir partículas comprendidas entre los 20–150 nm de diámetro, aunque en la mayoría de los estudios se utiliza un rango de tamaño de 30 a 100 nm. Por su parte, las microvesículas son vesículas desprendidas con un tamaño más grande que los exosomas entre los 50–1000 nm. Finalmente, los cuerpos apoptóticos con un rango de tamaño entre los 50–5000 nm. Estas VE además de por su tamaño, también se pueden diferenciar por sus biogénesis. Los exosomas son de origen endosómico ²³⁴, las microvesículas se forman típicamente por invaginación exterior, mediante un proceso altamente regulado que ocurre en diferentes tipos de células y, más frecuentemente, en células tumorales ²³⁵ y los cuerpos apoptóticos son el resultado del fraccionamiento del contenido celular generado durante la apoptosis ²³⁶.

Por otro lado, y según los análisis comparativos de proteómica, la población heterogénea de VE se puede subdividir en vesículas grandes, medianas y pequeñas que se sedimentan a velocidades de sedimentación baja (2000×g), intermedia (10,000×g) y alta (100,000×g), respectivamente, siendo este último el gránulo de ultracentrifugación que generalmente se considera que contiene exosomas. A su vez, las subpoblaciones exosomales y no exosómicas están presentes dentro de vesículas pequeñas (tamaño medio <200nm), que se subdividen en cuatro categorías: (i) exosomas *genuinos con marcadores* CD63, CD81, CD9, y marcadores de endosomas como sinntenina-1 y 1 y gen 101 (TSG101), que serán explicados más adelante; (ii) VE pequeñas desprovistas de CD63 / CD81 pero enriquecidas en CD9; (iii) VE pequeñas sin CD63 / CD9 / CD81; (iv) VE pequeñas enriquecidas en proteínas de la matriz extracelular o factores derivados del suero. Por ahora, es importante indicar que la nomenclatura tiende a usarse de manera bastante flexible y que, en la práctica, puede ser difícil distinguir los exosomas de otras VE. Sin embargo, es probable que las vesículas circulantes estén compuestas tanto de exosomas como de microvesículas y los métodos de purificación actualmente disponibles, no permitan discriminar completamente entre la naturaleza de estas partículas. Lo que se convierte en el mayor de los desafíos en el momento de obtener o caracterizar exosomas, ya que las diferencias en propiedades como tamaño,

morfología, densidad de flotación y composición de proteínas parecen insuficientes para una distinción precisa. Solo cuando se implementen las técnicas moleculares necesarias para la caracterización de las VE se podrá determinar de manera óptima sus orígenes y funciones²³⁷.

En la presente tesis doctoral, se utilizaron los exosomas como VE de estudio, por lo cual a continuación se procede a profundizar en el concepto de los exosomas.

1.11 Exosomas

Los exosomas fueron descritos por primera vez como VE en 1980. Hasta este año, eran descritos como vesículas de origen endosómico descubiertas en reticulocitos de oveja en maduración²³⁸. Desde entonces se ha demostrado el gran potencial de estas partículas, ya que participan en numerosos procesos celulares, siendo aún desconocida su función biológica. Solo recientemente, los científicos reconocieron la dificultad de separar exosomas de otros tipos de VE, lo que impide una atribución clara de una función particular a los diferentes tipos de vesículas secretadas²³⁹.

Los exosomas son VE nanométricas de origen endosómico que regulan muchos procesos fisiopatológicos, incluidas las respuestas inmunitarias y la inflamación, el crecimiento tumoral y la infección²⁴⁰. Además, tienen la capacidad de transportar moléculas biológicamente activas, como proteínas y ácidos nucleicos a las células receptoras, desempeñando así un papel central en las comunicaciones célula-célula. En este mecanismo de intercomunicación celular, los exosomas pueden regular la expresión génica y la función celular en las células diana, lo que significa que los exosomas pueden ser utilizados como portadores de moléculas de señalización para aplicaciones terapéuticas.

Otra área de intensa investigación es el uso de estas VE como biomarcadores de enfermedades. Ello se debe, a que diversos estudios han demostrado que los sujetos sanos y los pacientes con diferentes enfermedades secretan VE con diferentes contenidos en la circulación y los fluidos corporales, que pueden medirse con fines de diagnóstico específicos en diferentes patologías²⁴¹.

1.11.1 Biogénesis de exosomas

Los exosomas se originan por gemación interna de la membrana plasmática dando lugar a endosomas tempranos. Dependiendo de su origen, las moléculas de superficie permiten su absorción por las células receptoras. Una vez unidas a una célula, las VE inducen la señalización por la interacción receptor-ligando o se internalizan por endocitosis, o incluso se fusionan con la membrana de la célula para liberar su contenido en el citoplasma, en forma de endosomas temprano. Junto con el aparato de Golgi y la participación del complejo de clasificación endosómica necesarios para la maquinaria de transporte (ESCRT) conformado por proteínas citosólicas, conocidas como ESCRT-0, ESCRT-I, ESCRT-II y ESCRT-III, el Gen 101 de susceptibilidad tumoral (TSG101) y la ubiquitina, se llevará a cabo la formación de endosomas tardíos que se convertirán en vesículas intraluminales, que posteriormente serán transportadas en los cuerpos multivesiculares, los cuales se fusionan con la membrana plasmática para liberar su contenido (exosomas) en el espacio extracelular, o se envían a los lisosomas para su degradación ²³⁶ (**Figura 1.10**)

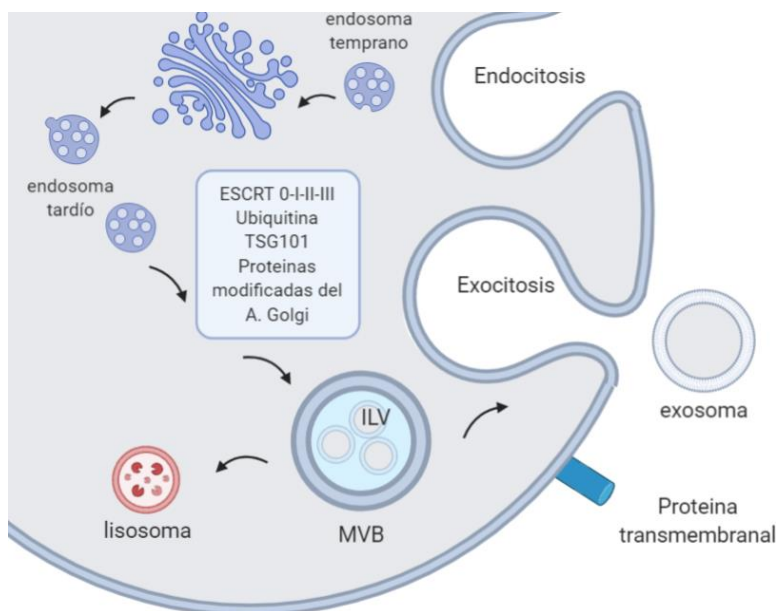


Figura 1.10 Biogénesis de los exosomas. complejo de clasificación endosómica necesarios para la maquinaria de transporte (ESCRT) conformado por proteínas citosólicas, conocidos como ESCRT-0, ESCRT-I, ESCRT-II y ESCRT-III, Gen 101 de susceptibilidad tumoral (TSG101), vesículas intraluminales (ILV), cuerpos multivesiculares (MVB). Imagen generada con BioRender.

1.11.2 Composición molecular de los exosomas

Los exosomas liberados de diferentes tipos de células contienen diferentes lípidos y proteínas. Sin embargo, la composición lipídica de los exosomas difiere de la membrana plasmática de la célula madre, la cual contiene lípidos del aparato de Golgi. Las membranas de los exosomas están enriquecidas en lípidos como los glucoesfingolípidos, el colesterol, la fosfatidilserina y ceramida. Dicha composición lipídica explicaría la rigidez en su estructura^{242,243}.

Por otro lado, los exosomas poseen algunos marcadores que incluyen tetraspaninas (CD9, CD63, CD81), Alix, HSP70, HSP90, GTPasas y moléculas MHC²⁴⁴. Sin embargo, algunos de los marcadores "comunes" pueden estar restringidos a subconjuntos de exosomas derivados de una fuente unicelular. Por ejemplo, CD9 participa en procesos de fusión en muchas células²⁴⁵ y puede facilitar la fusión de los exosomas en las células receptoras²⁴⁶. Si bien los exosomas transportan proteínas expresadas por la célula madre, su composición proteica no es idéntica a la de ella, lo que indica una clasificación selectiva de proteínas. El mecanismo subyacente es poco conocido, pero puede involucrar interacciones entre tetraspaninas y otras proteínas transmembrana que forman complejos proteicos en microdominios de membrana²⁴⁷.

1.11.3 Mecanismo de transferencia de exosomas entre célula-célula

Los exosomas interactúan con las células diana a través de múltiples mecanismos. Entre ellos, la unión del receptor puede iniciar la captación del exosoma. Por su parte, la fusión y los procesos endocíticos que incluyen fosas cubiertas de clatrina, caveolas, macropinocitosis y fagocitosis pueden participar en la internalización de exosomas en diferentes tipos de células²⁴⁸. La unión de los exosomas a la membrana plasmática está mediada por moléculas de adhesión comúnmente involucradas en las interacciones célula-célula, como por ejemplo, las integrinas y las moléculas de adhesión intercelular (ICAM). Además, existen otras moléculas exosómicas adicionales que participan en la captación celular como la lactadherina, la fosfatidilserina, los proteoglicanos, el heparan-sulfato (HSPG) y las tetraspaninas, estas últimas asociadas con la captación de exosomas por las células endoteliales²⁴⁹. En relación a los receptores que contribuyen a

la absorción de los exosomas podemos incluir las integrinas, receptores *Scavenger*, receptores del complemento, e inmunoglobulina de células T y la molécula-4 que contienen dominio mucina (TIM-4) que se une a fosfatidilserina ²⁵⁰. Por otro lado, la señalización de ligando-receptor a través del ligando de superficie está involucrada en muchos procesos, incluida la activación de células T por exosomas derivados, angiogénesis y progresión del cáncer.

Por otra parte, las VE también pueden aprovechar las rutas de entrada virales para la entrega de carga ²⁵¹. Tanto las moléculas virales como las no virales pueden facilitar la fusión de VE con células aceptoras ²⁵². Estudios recientes sugieren que los exosomas pueden reclutarse como vesículas individuales en el cuerpo celular mediante la circulación por los filopodios, así como con movimientos de captación para alcanzar los puntos endocíticos en la base del filopodio ²⁵³.

1.11.4 Contenido de RNA en exosomas

Los exosomas contienen ácidos nucleicos que incluyen mRNAs, miRNAs, rRNAs y hasta lncRNAs y, de forma variable, DNA ²⁵⁴. El repertorio de miRNAs presentes en los exosomas varía en función de la célula madre y su estado fisiológico ²⁵⁵. La composición de los exosomas es un proceso que está estrictamente regulado, el cual puede estar modulado por factores ambientales que involucran la activación celular, así como por las condiciones de estrés. La complejidad de los mecanismos subyacentes a los tipos de los miRNAs transportados en exosomas apenas comienza a emerger, y algunas de las hipótesis planteadas sugieren que los motivos específicos por los cuales ciertos miRNAs son incorporados en los exosomas, se debe a la unión de proteínas chaperonas específicas, como hnRNPA2B1 sumoiledo, una riboproteína nuclear heterogénea que dirige el tráfico de miRNAs y su liberación a través de exosomas ²⁵⁶. Por otro lado, parece ser que el tipo de célula también estaría involucrado en los mecanismos de transportes de miRNAs, por ejemplo, en los macrófagos, los cambios dependientes de la activación celular de los niveles objetivos de miRNAs regulan la clasificación de los miRNAs en los exosomas ²⁴⁸.

Los miRNAs son transportados a través de los fluidos corporales a menudo dentro de los exosomas, que son pequeñas vesículas derivadas de células que funcionan en la comunicación intercelular. El gran número de ncRNA recientemente identificados y los nuevos conocimientos sobre este tipo de RNAs como compuestos bioactivos dietéticos podría remodelar nuestra comprensión sobre cómo los alimentos impactan en la expresión de nuestros genes. En los últimos años se ha demostrado que los RNAs dietéticos de plantas y animales podrían tener una función biológica, lo que nos ha llevado a investigar si la regulación de los RNAs, ya sea directamente, a través de la administración dietética, o indirectamente, mediante la expresión alterada del RNAs endógenos, podrían utilizarse en intervenciones nutricionales con el fin de regular el metabolismo.

1.11.5 RNAs exosomales modulados por la dieta

Como se ha mencionado anteriormente, los miRNAs son moléculas de ncRNAs involucradas en la regulación de los genes. Los miRNAs juegan un papel importante en el desarrollo; sin embargo, su importancia en el control nutricional y como moduladores metabólicos aún sigue siendo un tema de debate y que requiere de una mayor investigación.

Por otro lado, esencialmente, todos los procesos metabólicos, incluido el flujo de información genética desde la expresión de los genes hasta la síntesis y degradación de las proteínas, pueden verse afectados por la dieta²⁵⁷. Bajo este contexto, en los últimos decenios, los científicos han comenzado a investigar la confluencia de la dieta y los RNAs, y su asociación directa o no, en las diferentes patologías del metabolismo, como por ejemplo el SM. Por ello, en la presente tesis doctoral nos centramos en la modulación de los ncRNAs por los compuestos de dieta, especialmente en los miRNAs.

Los miRNAs regulan múltiples aspectos del crecimiento eucariótico, incluyendo la diferenciación, el patrón embrionario y el desarrollo, así como el metabolismo y la patología de las enfermedades²⁵⁸. En la última década, se han realizado abundantes investigaciones sobre el origen y la función de los miRNAs en circulación; sin embargo, sigue siendo enigmático si estas moléculas son productos de la excreción celular o si son sometidas a una secreción específica entre las células²⁵⁹. Además, algunos estudios

sugieren que los miRNAs tienen funciones importantes en la relación entre la ingesta alimentaria y los cambios en la expresión de los genes ²⁶⁰.

En cuanto al área de nutrición, el control nutricional de los RNAs es un área dinámica de investigación ²⁶¹. En este sentido, existen múltiples trabajos que demuestran la relación entre nutrientes específicos y los cambios en la expresión del RNAs endógenos, que además abordan cómo estos cambios regulan metabolismo ²⁶².

Ahora bien, aunque la transferencia de RNAs dietéticos de los exosomas sigue siendo objeto de debate, los exosomas pueden utilizarse como un instrumento para transportar potencialmente RNA sintetizados en concentraciones mayores que las que se encuentran típicamente en fuentes vegetales y animales. Estas aplicaciones terapéuticas de los miRNAs constituye un área de sumo interés ²⁶³. Los exosomas, con su biocompatibilidad, estabilidad y competencia de orientación, son herramientas atractivas y potencialmente eficaces para la entrega de miRNAs. Sin embargo, se requieren demostraciones adicionales de la absorción y una comprensión mecanicista integral de la entrega ¹⁵⁶.

Teniendo en cuenta que la alimentación es un factor clave en la prevención de enfermedades metabólicas es indispensable realizar estudios que comprueben la relación de compuestos de la dieta sobre la expresión de los genes que participan en el desarrollo de estas patologías. Por ello, el objetivo principal de esta investigación es evaluar la modulación de los ncRNAs por los compuestos de la dieta.

Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y objetivos

Actualmente se conoce que los factores ambientales como la dieta o el sedentarismo contribuyen de manera significativa al desarrollo de los factores de riesgo y enfermedades asociadas al síndrome metabólico. Aunque los cambios de estilo de vida, como una buena alimentación y el ejercicio, generalmente ayudan, siguen siendo insuficientes para lograr perfiles de lípidos saludables, lo que requiere el uso de tratamientos terapéuticos que ayuden a mejorar los niveles de lípidos plasmáticos. Por ello, es necesario buscar nuevos mecanismos moleculares, por ejemplo, a través de RNAs no codificantes (ncRNAs), que busquen nuevas dianas terapéuticas para combatir este tipo de enfermedades.

Por otro lado, los exosomas son vesículas extracelulares capaces de transportar ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, lo que los convierte en excelentes candidatos para el transporte de ncRNAs con fines terapéuticos.

Aunque existan estudios que confirmen que los compuestos de la dieta puedan ser usados para modular los ncRNAs, su función en la modulación de los miRNAs y lncRNAs con el metabolismo lipídico y su transporte mediante exosomas está poco caracterizado, lo que hace indispensable realizar estudios que comprueben la relación de compuestos bioactivos sobre la expresión de los genes que participan en el desarrollo de enfermedades.

Por ello, el objetivo principal de esta investigación es identificar y caracterizar ncRNAs modulados por compuestos de la dieta, junto a los siguientes objetivos específicos:

- ❖ Identificación y caracterización de miRNAs intracelulares (tejidos) en respuesta a dietas con alto contenido lipídico.
- ❖ Identificación y caracterización de miRNAs circulantes secretados en respuesta a lipemia postprandial.
- ❖ Identificación y caracterización de miRNAs y lncRNAs en respuesta a la dieta mediterránea.
- ❖ Identificación y caracterización de compuestos de la dieta, como los polifenoles, transportados por exosomas.

Capítulo I

***Modulación de microRNAs
por el consumo de aceite de
palma en primate no
humano***

Capítulo I Modulación de microRNAs por el consumo de aceite de palma en primate no humano

3.1 Introducción capítulo I

En una sociedad cuya alimentación está cada vez más basada en el consumo de alimentos procesados, con bajo valor nutritivo y una composición rica en grasas saturadas, se ha observado un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas, tales como la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (ECV) ²⁶⁴. Entre las enfermedades asociadas a la obesidad podemos citar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). En la actualidad, la NAFLD ha aumentado de forma paralela a otras enfermedades metabólicas, como la diabetes y el síndrome metabólico (SM) ²⁶⁵, siendo hoy día reconocida como la enfermedad hepática más común en el mundo. Esta enfermedad, como se había mencionado anteriormente en la introducción general, abarca un amplio espectro de afecciones que comprende desde la esteatosis simple, pasando por la esteatohepatitis no alcohólica, hasta la fibrosis y, en última instancia, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Por otro lado, la epigenética, un fenómeno heredable que afecta a la expresión génica sin alterar la secuencia del DNA, ha proporcionado una nueva perspectiva sobre la patogénesis de la NAFLD ²⁶⁶. En este sentido, es importante indicar que los cambios en el epigenoma pueden ser reversibles y tienen lugar a nivel transcripcional, proporcionando una conexión fenotípica entre el individuo y el medio ambiente ²⁶⁷.

Estudios recientes han sugerido la importancia de los roles epigenéticos en la NAFLD, los cuales a su vez pueden identificarse como potenciales agentes terapéuticos y biomarcadores no invasivos de la NAFLD ²⁶⁶. Dentro de estos roles epigenéticos podemos destacar los microRNAs (miRNAs), los cuales pueden ser inducidos por los componentes de la dieta ²⁶⁸. De hecho, se ha demostrado que los ácidos grasos (AG) influyen en la expresión de los miRNAs en diferentes tejidos metabólicos, como el intestino, el tejido adiposo y el hígado ²⁶⁹.

Como ha sido mencionado previamente, el consumo de alimentos procesados cada vez es más habitual en nuestra sociedad. Entre los aceites más usado en la industria alimentaria podemos destacar el aceite de palma africano (AP), perteneciente al género *Elaeis* que posee dos especies: *E. guineensis* y *E. oleifera*. El primero (*E. guineensis*) se

encuentran principalmente en África occidental, en particular en Nigeria y fue llevado a Malasia, Brasil e Indonesia por los portugueses en el siglo XIX con fines comerciales. La segunda especie (*E. oleifera*) se originó en América del Sur. El AP consta de varios AG, motivo por el cual su valor nutritivo ha sido siempre un tema de controversia debido a su relación con la ECV. La preocupación por el aceite de palma se debe principalmente a que contiene ácido palmítico, que es un AG saturado que podría inducir al desarrollo de la hipercolesterolemia cuando se consume en altas dosis dentro de la dieta. Por otro lado, el AP es uno de los cultivos oleaginosos más consumidos a nivel mundial, debido a su alta productividad y a su naturaleza perenne²⁷⁰. Sin embargo, desde 1969, la hibridación interespecífica con la especie aceite de palma híbrido (*Elaeis oleifera* x *Elaeis guineensis*) (HP) se explotó con el fin de producir una variedad de aceite con la misma productividad que el de AP (*E. guineensis*) junto con la resistencia a enfermedades, plagas y baja altura y a la vez con un alto contenido de AG insaturados. El HP se caracteriza por tener un alto contenido de AG insaturados, oleico y linoleico (60-80% de los AG totales) que se encuentran principalmente en la posición sn-2 de la estructura del glicerol, y por poseer en su materia insaponificable otros compuestos como los carotenos y los tocotrienoles. El contenido de AG monoinsaturados del HP le ha llevado a ser denominado como el “equivalente tropical” del aceite de oliva. Sin embargo, a nivel industrial posee algunos factores limitantes para su uso a nivel comercial como la baja productividad cuando lo comparamos con la variedad *E. guineensis* y la falta de producción de sus semillas²⁷¹.

El HP posee un mayor porcentaje de AG monoinsaturados y un contenido de AG saturados inferior al del AP, ya que la hibridación parece modificar sustancialmente la biosíntesis de AG. Estos hallazgos son muy interesantes, sobre todo desde un punto de vista nutricional, teniendo en cuenta que los AG en la posición sn-2 en la molécula de triglicérido son preferentemente absorbidos a través de la pared intestinal. No obstante, existen pocas evidencias que demuestren los efectos del consumo de HP a nivel molecular, por ejemplo, en la expresión de genes o RNAs como los miRNAs.

Por ello, el objetivo principal del presente estudio fue evaluar los efectos del consumo en exceso de HP frente al de AP. Concretamente, se identificaron los miRNAs del hígado que podrían estar modulados por los AG presentes en estas dietas hiperlipídica.

Para ello, se utilizaron títes comunes (*Callithrix jacchus*), una especie de primate que se caracteriza por tener una gran similitud filogenética con los humanos, siendo animales omnívoros, con hábitos alimenticios diversificados y con fácil adaptación a las dietas experimentales. Los primates no humanos también tienen un metabolismo lipídico similar al del ser humano y son reconocidos como un buen modelo animal para estudios de enfermedades metabólicas²⁷².

3.2 Materiales y Métodos

3.2.1 Cuidado de animales

Para este estudio se seleccionaron 20 marmosets comunes (*C. jacchus*). La aprobación de su utilización fue llevada a cabo por el comité de ética de la Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de Río de Janeiro (FAPERJ) en Brasil, con referencia numérica INJC014. Los animales fueron alojados en parejas, en jaulas de acero inoxidable específicas para cada especie, con pared interior deslizante (sistema de encaje), de acuerdo con las directrices establecidas en la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio²⁷³.

La dieta de los animales se basó en pellets comerciales de *New World primate pellets* (Megazoo® P25, Betim, MG, Brasil) y agua *ad libitum*, así como en el ofrecimiento diario de frutas y verduras a fin de mantenerlos en su ambiente habitual, siguiendo para ello las recomendaciones del Consejo Nacional de Control de la Experimentación Animal²⁷⁴. Para el cuidado de los animales y el acondicionamiento del entorno se siguió el protocolo de enriquecimiento ambiental para la familia *Callitrichidae*, según lo especificado por la Asociación Europea de Zoológicos y Acuarios (EAZA)²⁷⁵.

3.2.2 Dieta experimental

Para realizar el estudio, los primates se dividieron en 2 grupos (n=10: 5 machos y 5 hembras), sujetos a dos dietas diferentes: AP (grupo control) y HP (grupo experimental) (**Tabla 3.1**). La intervención dietética consistió en un insulto metabólico de 3 meses basado en una dieta hiperlipídica (41% del valor energético) y con un alto índice glucémico, que se diferenciaba únicamente en la fuente de lípidos de la dieta: HP vs. AP. Las dietas experimentales fueron diseñadas por Prag Soluções (São Paulo, Brasil)

siguiendo las recomendaciones de la recomendaciones de la EAZA²⁷⁵, como se muestra en la **Tabla 3.2**, además de la caracterización del perfil de AG de la dieta (**Tabla 3.3**). Por su parte, la empresa AGROPALMA (Belém, Pará, Brasil) proporcionó los aceites de palma (*Elaeis. guineensis*) y el aceite palma híbrido interespecífico (*Elaeis. guineensis* y *Elaeis. oleifera*).

Tabla 3.1 Distribución de la dieta en los animales de estudio

Tratamiento		Sexo	
3 meses de dieta experimental	Aceite de palma africana (AP)	Machos (n= 5) Grupo 1	Hembras (n=5) Grupo 2
	Aceite de palma híbrido (HP)	Machos (n=5) Grupo 3	Hembras (n=5) Grupo 4

Tabla 3.2 Suplementación dietética

Ingrediente	g/100 g
Maíz molido	8,80
Harina de trigo	8,50
Salvado de arroz	8,00
Sacarosa	19,50
Harina de soja descascarada	5,00
Caseína	7,00
Leche en polvo	7,00
Albúmina	11,20
Harina de pollo	2,90
Aceite de soja	2,00
Aceite de palma*	14,30
Fibra	2,00
Mezcla de vitaminas y minerales	3,86
Butilhidroxitolueno	0,02
Kcal / 100 g	422,08
Proteína	16%
Carbohidrato	43%
Lípido	41%

*Suplementación con aceite de palma (AP) o con aceite de palma híbrido (HP) dependiendo del grupo experimental.

Tabla 3.3 Caracterización de la dieta según sus perfiles de AG

Ácidos grasos (%)	AP	HP
AG saturados		
Palmítico (C16: 0)	35,88 ± 0,02	30,68 * ± 0,30
Estearico (C18: 0)	5,55 ± 0,01	5,23 ± 0,02
Σ AG saturados	45,25 ± 0,13	39,20 ± 0,31
AG monoinsaturados		
Oleico (C18: 1 9c)	37,11 ± 0,01	41,64 * ± 0,15
Σ AG monoinsaturados	43,90 ± 0,01	47,72 ± 0,34
AG poliinsaturados		
LA (C18: 2 9c 12c)	9,83 ± 0,16	11,23 ± 0,40
AA (C20: 4 5c, 8c, 11c, 14c)	0,08 ± 0,00	0,08 ± 0,00
Σ n-6 AG	10,11 ± 0,26	11,65 ± 0,21
AAL (C18: 3 9c 12c 15c)	0,54 ± 0,03	1,04 ± 0,01
EPA (C20: 5 5c, 8c, 11c, 14c, 17c)	0,11 ± 0,00	0,12 ± 0,00
DHA (C22: 6 4c, 7c, 10c, 13c, 16c, 19c)	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,00
Σ n-3 AG	0,69 ± 0,05	1,25 ± 0,08
Σ AG poliinsaturados	10,82 ± 0,31	12,93 ± 0,13
Relación de ácidos grasos saturados / monoinsaturados	1,03	0,82
Relación de ácidos grasos saturados / poliinsaturados	4,18	3,03

AP: aceite de palma africana; HP: aceite de palma híbrido. Σ AG saturados: sumatoria de ácidos grasos saturados; Σ AG monoinsaturados: sumatoria de ácidos grasos monoinsaturados; Σ AG poliinsaturados: suma de ácidos grasos poliinsaturados; LA: ácido linoleico; AA: ácido araquidónico; AAL: ácido alfa linolénico; Σ n-6: suma de ácidos grasos poliinsaturados n-6; Σ n-3: suma de ácidos grasos n-3. AA: EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico. Los valores se expresan como media ± error estándar (3 muestras de cada dieta). *Diferencia estadística de medias en $p < 0,05$ HP vs. AP.

3.2.3 Extracción de tejido hepático

Para la biopsia hepática, al final del experimento y tras la intervención dietética, se mantuvieron los animales en un periodo de ayuno de 12 horas y se anestesiaron con

ketamina (7,5 mg/kg) y xilacina (1,5 mg/kg), ambas suministradas por vía intramuscular. El tejido hepático se recogió mediante una biopsia de cuña por laparotomía. Las muestras se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C para su posterior análisis.

3.2.4 Selección de miRNAs

Para el análisis de miRNAs se escogieron aquellos que exhibieron una secuencia altamente similar a la de los miRNAs presentes en humanos. Para ello, se utilizaron los datos proporcionados por el Consorcio de secuenciación de análisis de genoma de los titíes comunes (*C. jacchus*)²⁷⁶. Los miRNAs seleccionados fueron aquellos cuyas secuencias presentaban una similitud del 100 % con humanos y hasta con dos desajustes fuera de la secuencia semilla y/o que diferían en hasta dos nucleótidos de longitud. El número total de miRNAs seleccionados de los titíes fue de 370, incluyendo los miRNAs normalizadores.

3.2.5 Extracción de ácido ribonucleico (RNA)

El RNA total de todas las muestras de tejido hepático se aisló usando Qiazol Lysis Reagent y el miRNeasy Mini kit columnas (Qiagen, Madrid, España), siguiendo las instrucciones del fabricante. El RNA obtenido se cuantificó utilizando el espectrofotómetro NanoDrop-1000 (Thermo Fisher Scientific Inc, España) y el grado de pureza se evaluó midiendo las relaciones 260 nm/280 nm y 260 nm/230 nm. La integridad del RNA se evaluó usando el sistema de Agilent 2100 Bioanalyzer. Las muestras con número de integridad de RNA (RIN) ≥ 7 fueron seleccionados para su posterior análisis.

3.2.6 Obtención de DNA complementario (cDNA)

El cDNA se sintetizó a partir de las muestras obtenidas de la extracción con RNA total (1000 ng) utilizando el kit miScript II RT Kit (Qiagen, Madrid, España), según las instrucciones del fabricante. El cDNA se diluyó en agua libre de RNasas y DNasas para su posterior análisis de cuantificación.

3.2.7 Detección de miRNAs

La cuantificación de los miRNAs se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR) utilizando una mezcla de ExiLent SYBR Green Master Mix Kit (Qiagen, Madrid, España) en el dispositivo 7900HT Fast real-time PCR system (Applied Biosystems).

Las muestras para RT-qPCR se analizaron en microplacas de RT-qPCR (ISOGEN, Madrid, España) de 384 pocillos que contenían los oligos dispensados y liofilizados. A dichas placas se les añadió el cDNA sintetizado y la mezcla que contiene el SYBR Green 2x, en un volumen final de 10 µL. Las condiciones de la PCR fueron las siguientes: 15 min a 95 °C durante un ciclo, 40 ciclos a 94 °C durante 15 s y 58 °C durante 30 s. La curva de disociación fue analizada a 95 °C por 5 s, seguido por un ciclo de temperatura creciente a partir de 60 °C y terminada a 95 °C.

El nivel de expresión relativa de cada miRNA se determinó mediante la normalización a un control interno invariante, RNU6. La expresión relativa se analizó usando el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

3.2.8 Validación de miRNAs

La validación de los miRNAs seleccionados del *screening* se llevó a cabo mediante RT-qPCR, utilizando nuevos oligos para cada miRNA. Para ello, se añadió el *primer* específico para cada miRNA, utilizando una mezcla de ExiLent SYBR Green Master Mix Kit (Qiagen, Madrid, España) en el dispositivo 7900HT Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems), como se indicó anteriormente. La determinación se realizó por triplicado.

3.2.9 Análisis de posibles genes diana de miRNAs

Los transcritos de las secuencias de marmosets 3'UTR se obtuvieron de la base de datos de Ensemble (Dataset C_jacchus3.2.1), lo que dio lugar a un conjunto de 30.642 secuencias. Tras la selección de miRNA expresados de forma diferencial, se determinaron objetivos putativos para estos miRNAs utilizando el algoritmo miRanda58 v.3.3. Se estableció una puntuación mínima de alineación de 150 como umbral para una interacción válida entre el mRNA y el miRNA. Para el análisis funcional de las dianas

de predicción, se identificaron los genes del tití común (*C. jacchus*) a su correspondiente ortólogo humano, y se identificaron las vías génicas y los procesos biológicos de ontología génica (GO) a través del análisis de enriquecimiento de Genecodis.

3.2.10 Validación de genes diana

Teniendo en cuenta los resultados del análisis anterior (**sección 3.2.9**), se realizó una búsqueda de 12 genes regulados de manera postranscripcional relacionados con el daño hepático producido por el hígado graso y el metabolismo lipídico. Para ello, se utilizó la base de datos científica PUBMED. Los análisis se realizaron mediante RT-qPCR usando una mezcla de ExiLENT SYBR Green Master Mix Kit (Qiagen, Madrid, España) en el dispositivo 7900HT Fast real-time PCR system (Applied Biosystems). El nivel de expresión relativa de cada miRNA se determinó mediante la normalización del promedio de los controles internos invariantes: ACTB, PPIA y ALDH9A1. La expresión relativa se analizó usando el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

3.2.11 Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como \pm estándar de error de la media. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para comprobar la normalidad de los datos. Los resultados que no eran paramétricos se transformaron en logarítmicos. El *t-test* se realizó para establecer significados estadísticos entre los grupos experimentales con el programa Prisma GraphPad, versión 7 usando el método de Mann Whitney. El nivel de significación se fijó en el 5% ($p < 0,05$).

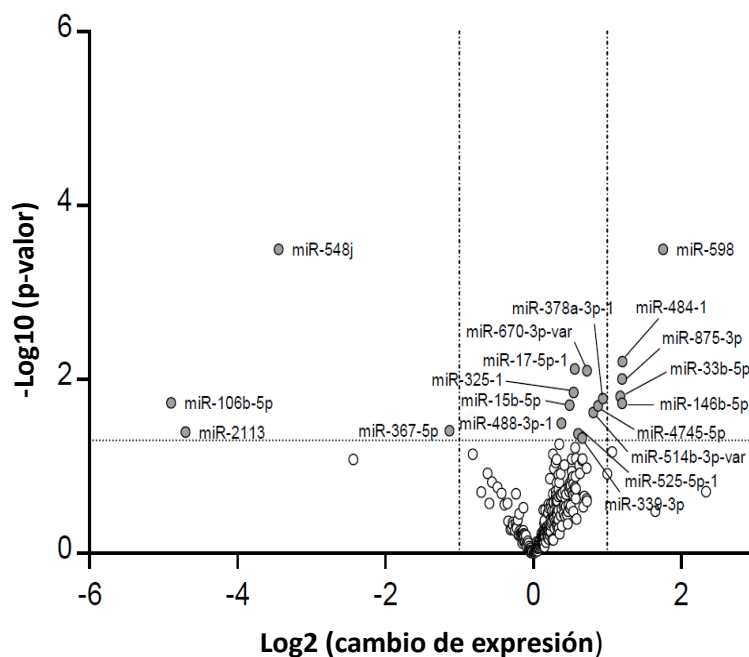
3.3 Resultados

3.3.1 Detección de miRNAs

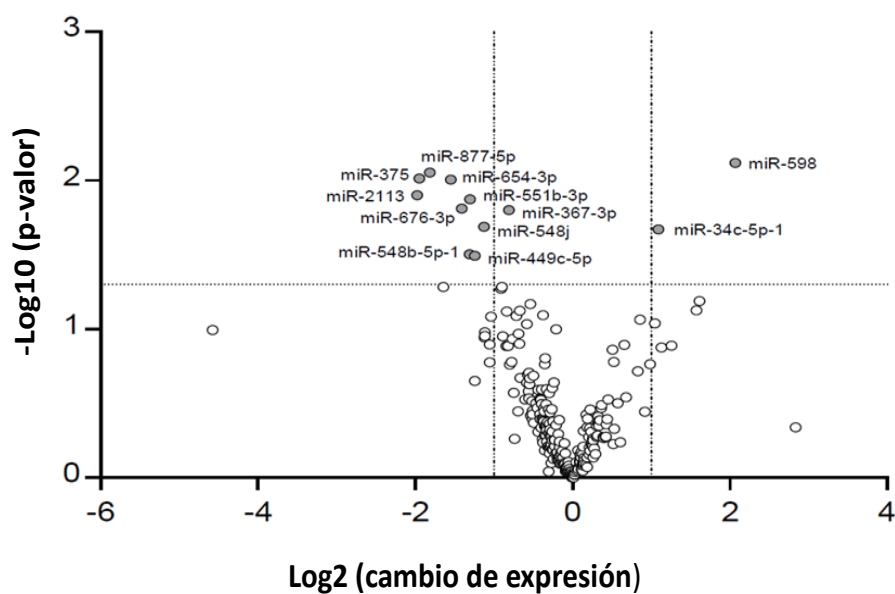
Con el objetivo de saber que miRNAs muestran cambio en su expresión génica debido al consumo de HP con respecto al AP se realizó un *screening* en microplacas de RT-qPCR. Como se muestra en la **Figura 3.1**, el análisis de detección general reflejó un cambio en la modulación de 46 miRNAs debido al consumo de HP vs AP, los cuales se seleccionaron como candidatos para su posterior validación. Los resultados obtenidos se analizaron de manera conjunta (**Figura 3.1-A**) y también por sexos, separando dentro

de cada grupo de tratamiento a los machos (**Figura 3.1-B**) y las hembras (**Figura 3.1-C**), las cuales obtuvieron un mayor número de miRNAs modulados por la dieta de HP en comparación con los machos.

A Ambos géneros



B Machos



C Hembras

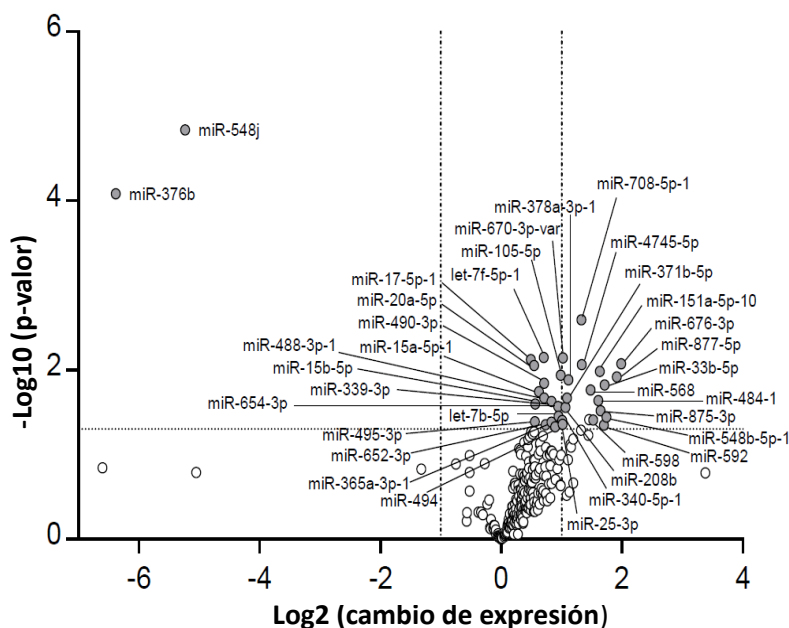


Figura 3.1 Expresión de miRNAs modulados por la suplementación con aceite de palma híbrido (HP) en tejido hepático. La expresión fue analizada mediante RT-qPCR (n = 9 animales por grupo). En la figura se expresan miRNAs expresados en (A) ambos géneros, (B) machos y (C) hembras. Los miRNAs etiquetados fueron seleccionados para una posterior validación.

3.3.2 MiRNAs expresados en tejido hepático

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el *screening* previo, se validaron los 46 miRNAs que mostraron diferencias en su expresión debido a la presencia de HP frente a AP con el fin de confirmar que dichos miRNAs exhibían cambios en su expresión. En la **Figura 3.2** se muestran los miRNAs que mostraron una modulación estadísticamente significativa tras su validación. Confirmándose que de los 46 miRNAs que mostraron cambios en su expresión tras la dieta experimental de 3 meses con HP en comparación con la dieta de AP, un total de 10 miRNAs (miR-17-5p-1, miR-877-5p, miR-15b-5p, miR-592, miR-488-3p-1, miR-339-3p, miR-484-1, miR 4745-5p, miR-7b-5p, miR-25-3p) presentaron cambios significativos en su expresión en el tejido hepático. Este resultado demuestra que la dieta con HP puede incidir en los cambios de expresión de los miRNAs.

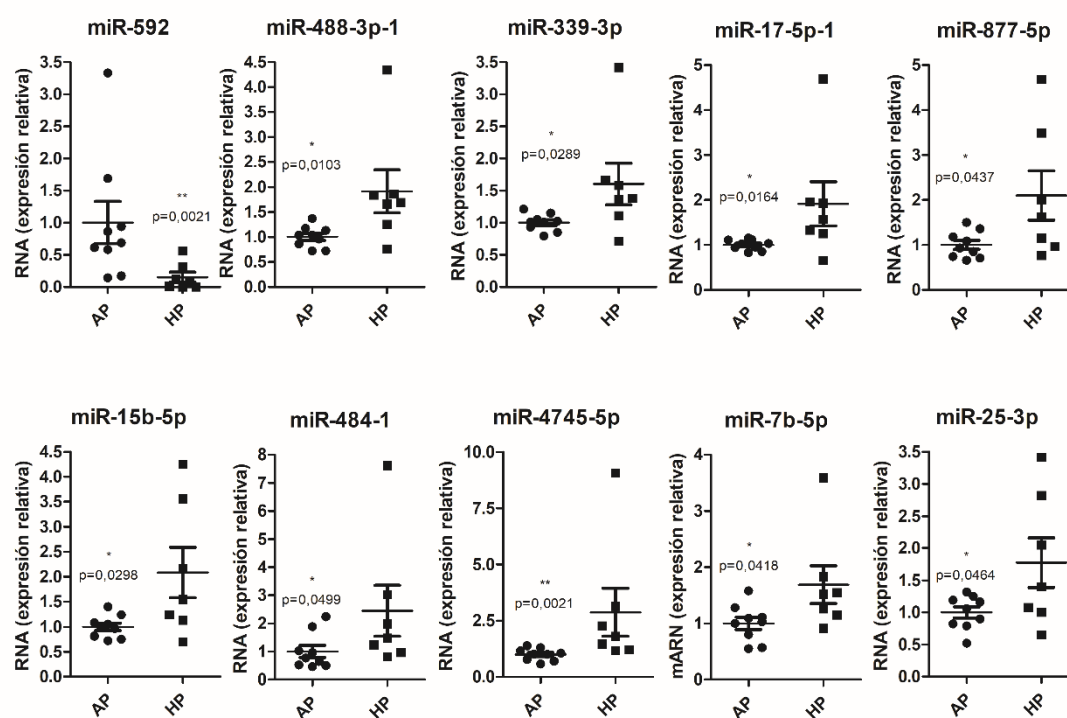


Figura 3.2 MiRNAs expresados en tejido hepático y modulados por la dieta HP, validados en ambos sexos. AP: palma africana; HP: palma híbrida. La expresión de miRNA se analizó por RT-qPCR (n=9 animales por grupo). Los valores se expresan como media \pm error estándar. *Indica la significación estadística a $p < 0,05$.

3.3.3 Cambio de expresión en miRNAs modulados

La **Tabla 3.4** refleja los cambios de expresión observados en los miRNAs modulados por una dieta con HP. De los 10 miRNAs seleccionados en el apartado anterior, solo el miR-592 disminuyó su expresión en una dieta con HP respecto a una dieta con AP.

Tabla 3.4. Cambio de expresión en miRNAs modulados bajo el consumo de aceite de palma híbrido

miRNA	Cambio de expresión	Nivel de regulación	<i>p</i> -valor
calJac-miR-592	-23,7641	Disminuyó	0,0021
calJac-miR-488-3p-1	1,72993	Aumentó	0,0103
calJac-miR-339-3p	1,4579	Aumentó	0,0289
calJac-miR-17-5p-1	1,63589	Aumentó	0,0164
calJac-miR-877-5p	1,79646	Aumentó	0,0437
calJac-miR-15b-5p	1,7819	Aumentó	0,0298
calJac-miR-484-1	2,12418	Aumentó	0,0499
calJac-miR-4745-5p	2,27288	Aumentó	0,0021
calJac-let-7b-5p	1,61764	Aumentó	0,0418
calJac-miR-25-3p	1,57947	Aumentó	0,0464

3.3.4 Análisis de vías de señalización y predicción de dianas modulados por miRNAs

El análisis bioinformático reportó un total de 5.488 genes dianas de los 10 miRNAs validados. Específicamente el número de dianas para los miRNA fueron de: calJac-miR-592 (293), calJac-miR-488-3p-1 (615), calJac-miR-339-3p (81), calJac-miR-17-5p-1(1160), calJac-miR-877-5p (367), calJac-miR-15b-5p (956), calJac-miR-484-1 (579), calJac-miR-4745-5p (401), calJac-let-7b-5p (601), y calJac-miR-25-3p (435). Con estos 5.488 genes dianas de predicción se realizaron los análisis de bioinformática. La **Tabla 3.5** muestra el resultado de algunas de las vías de señalización y los posibles genes que son modulados por los 10 miRNAs que exhibieron una expresión diferencial como consecuencia del consumo de la dieta que contenía HP. Un total de 173 genes dianas de los miRNAs, participaron en diferentes rutas y procesos biológicos que resultaron significativos ($p \leq 0,05$).

Tabla 3.5 Análisis de genes y vías de señalización modulados por miRNAs bajo el consumo de aceite de palma híbrido

Vía génica	miRNAs	Genes
Panther: P00044 Receptor de acetilcolina nicotínico	miR-877-5p miR-592 miR-488-3p1 miR-484-1 miR-25b-3p miR-17b-5p-1 let-7b-5p	CACNB1, CHRNG, MYH11, MYO5C, STX1A, VAMP1, CACNA1C, CACNA1D, CHRN3, MYO18A, MYO3A, ACTA1, SNAP25, ACTC1, ACTR1B, CHRN2, VAMP2, VAMP8
Kegg:04514 Moléculas de adhesión celular	miR-877-5p miR-488-3p1 miR-484-1 miR-4745-5p miR-25b-3p miR-17b-5p-1	ALCAM, CD8B, CLDN16, CLDN18, ITGB8, SDC2, VCAN, CD4, CLDN11, CLDN15, CLDN19, HLADOA, ITGA9, ITGB7, NCAM1, SDC1, CD8A, CDH3, ITGAV, MADCAM1, MPZL1, OCLN, SELL, SIGLEC1
Kegg:04146 Peroxisomas	let-7b-5p miR-488-3p1 miR-339-3p miR-17b-5p1 miR-17b-5p	ACSL4, ACSL6, CROT, PEPR, PEX10, GSTK1, HACL1, HSD17B4, PAOX, PEX11B, PEX26, PEX5
GO:0031175 Proyección de desarrollo neuronal	let-7b-5p-5p, miR-877-5p miR-592 miR-488-3p1 miR-484-1 miR-17b-5p1	CDK5, CDK5R1, CNTN2, IGF1R, LAMB1, LINGO1, TBC1D24, CDH1, LAMC1, RB1
GO:0030154 Diferenciación celular	let-7b-5p miR-877-5p miR-592 miR-488-3p1 miR-484-1 miR-4745-5p miR-339-3p miR-25b-3p miR-17b-5p1	CBFA2T3,CLIC4,CPLX2,DUSP6,FGF23,GNPTAB,IGSF9,NME1,PTPRU,RAS GRP1,ROBO2,ASCL2,BMPR1B,CADM1,DCLK1,DLL1,DLL4,DMRT1,EREG ,FCRLA,KIF2,L1CAMMAPK7,PAPPA,PKDCC,RACGAP1,RNF17ROBO1,R UFY3,SEMA3A,SEMA3D,SH2D2A,SIAH1,SRPK1,STMN1,TTLL7,USP42,A BHD5,ANGPT2,ARHGAP24,BMP1,BZW2,CAMK2G,CAPRIN1,CAPRIN2,C OL19A1,CSF1,FGF1,GGNBP2,GLDN,GRB2,IF1A,IFT81,JMJD6,MGP,MKL2, NFATC4,PIWIL2,SEMA4B,SEMA4G,SEMA6D,SORT1,SQSTM1,STRBP,SU V39H2,UTP14C,ACSBG2,CHL1,OSR1,CLPTM1,DBN1,FEV,HNF4A,HUWE1 ,NDEL1,NTNG1,PPARD,SLC9A1,SMURF1,SPATA20,TNFRSF12A,ASZ1,B MPR1A,CHRD1,CIT,DMRT3,EPAS1,GNA12,MYT1L,NAA15,NHS,NRP2,P AFAH1B1,PAX5,PAX6,RBM38,RNF114,SLC26A8,TNFSF11,TP53,DCX,DH CR7,DMRTC2,HAND2,NGEF,PAQR5,SIRT1,TGFB11I,VTN

3.3.5 Cambio en la expresión de genes diana modulados por miRNAs bajo el consumo de aceite de palma híbrido

Teniendo en cuenta los resultados del análisis bioinformático, se realizó una búsqueda de 12 genes regulados de manera postranscripcional que estuvieran relacionados con el daño hepático y el metabolismo lipídico. Considerando que de entre las vías de señalización obtenidas la de peroxisomas y moléculas de adhesión celular eran las más relacionadas con el metabolismo de los lípidos, se evaluaron 5 genes para cada una. En relación con la vía de peroxisomas, se seleccionaron los siguientes genes: Acil-CoA sintetasa de cadena larga 4 (ACSL4), Acil-CoA sintetasa de cadena larga 6 (ACSL6), carnitina O-octanoiltransferasa (CROT), peroxisomal trans-2-enoil-CoA reductasa (PECR) y el factor de biogénesis peroxisomal 5 (PEX5). Por su parte, los genes seleccionados por su relación con la vía de moléculas de adhesión celular fueron: molécula de adhesión de células de leucocitos activada (ALCAM), syndecan 2 (SDC2), claudín 11 (CLDN11), molécula de adhesión de la célula neuronal 1 (NCAM1) y el ácido siálico adherido a Ig como la lectina 1 (SIGLEC1). Además, por su relación con enfermedades metabólicas que afectan al hígado se incluyeron los genes sintetasa de AG (FASN) y el factor nuclear de los hepatocitos 4 Alfa (HNF4A). Los resultados de la regulación de estos genes por el consumo de HP mostraron que existe un cambio en la expresión de 6 de ellos: FASN, HNF4A, ACSL4, ACSL6, PECR y CLDN11 en ambos sexos, siendo el gen PECR el único que disminuyó su expresión como resultado del consumo de HP (**Figura 3.3**).

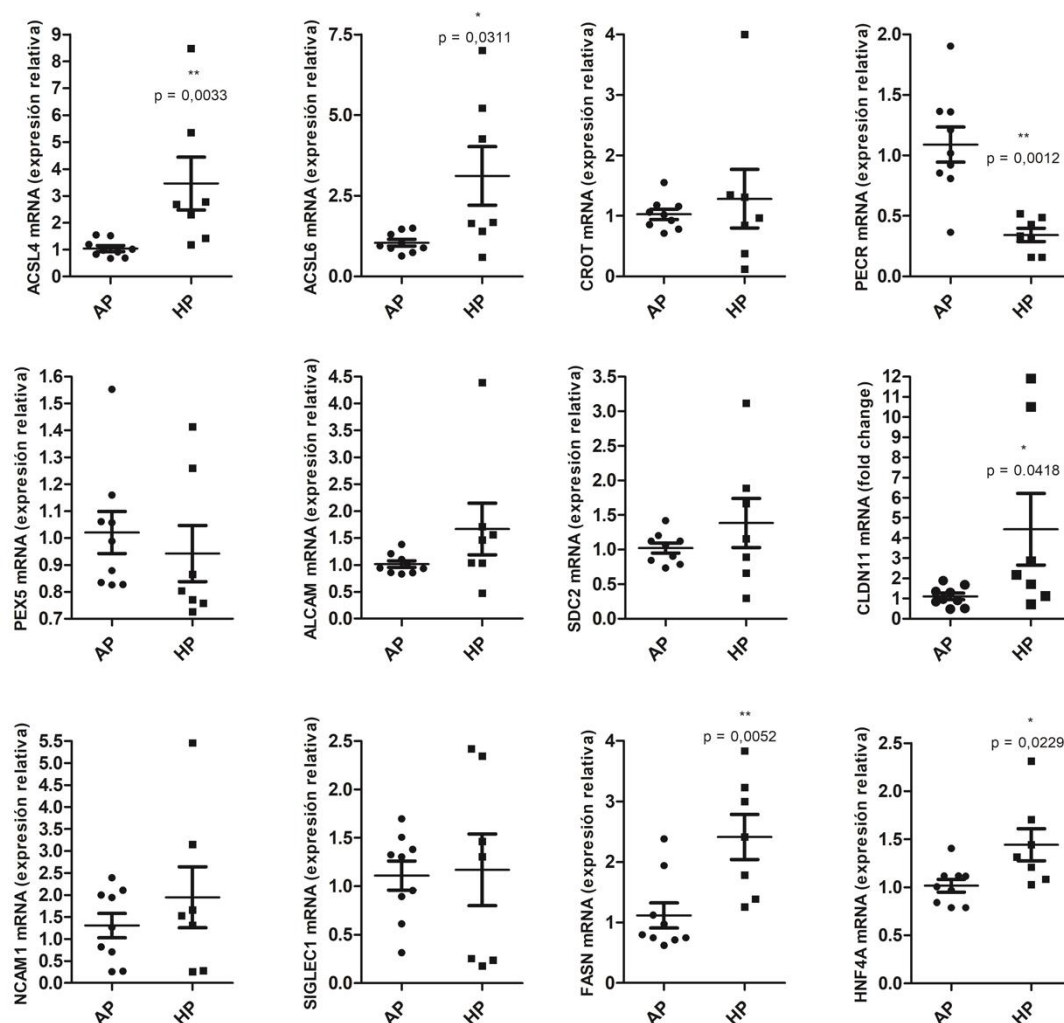


Figura 3.3 Genes diana expresados en tejido hepático modulados por la dieta HP, validados en ambos sexos. AP: palma africana; HP: palma híbrida. La expresión de miRNA fue analizada por RT-qPCR ($n \geq 7$ animales por grupo). Los valores se expresan como media \pm error estándar. *Indica la significación estadística a $p < 0,05$.

3.4 Discusión

Los miRNAs son reguladores postranscripcionales con un gran potencial en la regulación génica, proporcionando los medios para ajustar redes genéticas enteras ²⁷⁷. De este modo, la modulación de un pequeño número de miRNAs permite la regulación de muchos genes involucrados en diferentes vías metabólicas.

Los resultados demuestran que el consumo de HP, en comparación con el de AP, puede modular la expresión de miRNAs. En concreto, aproximadamente el 21% de los

miRNAs inicialmente encontrados en el *screening* primario fueron finalmente validados. Es importante destacar que los 10 miRNAs modulados por la dieta HP (miR-17-5p-1, miR-877-5P, miR-15b-5p, miR-592, miR-488-3p-1, miR-339-3p, miR-484-1, miR 4745-5p, miR-7b-5p, miR-25-3p) han sido relacionados con enfermedades vinculados al metabolismo lipídico. En este sentido, un estudio demostró que la regulación negativa del miR-592 en muestras hepáticas de ratones y humanos obesos contribuye al desarrollo de la hiperglucemia y a la resistencia a la insulina ²⁷⁸. Del mismo modo, otro estudio indica que la inhibición del miR-17b-5p reduce significativamente la producción de citoquinas inflamatorias e inhibe la acumulación de lípidos y ABCA1 en la vía de señalización de peroxisomas, lo cual podría servir como alternativa terapéutica para el tratamiento de la aterosclerosis ²⁷⁹. Además, existen estudios clínicos que evidencian la relación entre los bajos niveles del miR-15b-5p en microvesículas y la hipercolesterolemia familiar ²⁸⁰. Sin embargo, hay pocos estudios que hayan evaluado el efecto de dichos miRNAs en el hígado. Entre estos estudios podemos destacar que la sobreexpresión del miR-877-5p podría estar asociada con lesiones hepáticas ²⁸¹. A su vez, estudios *in vitro* han acreditado que el miR-25-3p suprime la expresión del citocromo (CYP2B6) en hepatocitos humanos mediante mecanismos epigenéticos ²⁸². Por último, en un estudio llevado a cabo en ratas se ha demostrado que el consumo de aceite de pescado con alto contenido de proteína y omega 3 modula el cambio de expresión de miRNAs con posibles efectos en el tejido adiposo e hígado ²⁸³. Por otro lado, los miRNAs modulados por la dieta HP también han sido relacionados con otro tipo de enfermedades como el cáncer. Por ejemplo, se ha descrito que el miR-339-3p actúa específicamente como miRNA circulante, estando presente en el cáncer de próstata ²⁸⁴ y de colon ²⁸⁵. Por su parte, el miR-877-5p también se ha asociado con cáncer colorrectal ²⁸⁶. A su vez, se ha relacionado la sobreexpresión del miR 15b-5p con la metástasis en el cáncer gástrico ²³³. Además, se ha descrito que la represión del let-7b-5p ayuda a promover la apoptosis en el mieloma ²⁸⁷. Es importante indicar que el hecho de que todos estos miRNAs se hayan relacionado con procesos relacionados con el cáncer, se podría atribuir a la alta representación de estudios de esta patología en la literatura científica biomédica. Por último, destacar que después de una nutrición enteral exclusiva en pacientes con enfermedad de Crohn se ha observado una

sobreexpresión del let-7b-5p, demostrándose de este modo que los componentes dietéticos influyen en la modulación de los miRNAs²⁸⁸.

Como resultado del análisis de los posibles genes dianas de estos miRNAs y del estudio de su ontología genética, se han identificado un total de 5 vías (receptor de acetilcolina nicotínico, moléculas de adhesión celular, vía de peroxisomas, proyección de desarrollo neuronal y diferenciación celular) en las que podrían estar implicados y/o mediando los efectos observados en los animales de experimentación con la dieta HP. Además, el análisis bioinformático indicó que los 10 miRNAs validados podrían estar implicados en vías de señalización tales como la diferenciación celular y peroxisomas, lo cual nos da a entender que ambos procesos biológicos están claramente relacionados con el metabolismo en el hígado²⁸⁹. Además, algunas de las dianas validadas y que han mostrado cambios significativos por el consumo de HP están relacionadas, al igual que sus miRNAs, con enfermedades del metabolismo lipídico y daño hepático, como lo son el FASN²⁹⁰ y el HNF4 α ²⁹¹, ambos involucrados en el desarrollo de NAFLD. Por otro lado, se ha demostrado que la sobreexpresión de ACSL4 está relacionada con el hepatocarcinoma²⁹², mientras que la modulación del ACSL6 en NAFLD se induce por el consumo de una dieta con alto contenido graso²⁹³.

Por otro parte, y en comparación con otros estudios realizados con dietas suplementadas en AG, los miRNAs detectados en este estudio son diferentes a los previamente descritos en la literatura científica. Ello podría ser debido a la variabilidad de las técnicas empleadas en los procesos de aislamiento, el tipo de muestra, la extracción de RNA y su grado de pureza, entre otros. Un ejemplo de ello es el miR-122, un miRNA específico del hígado asociado con muchas enfermedades hepáticas y que no exhibió cambios en su expresión bajo el consumo de HP. Aunque tampoco descartamos que no se module por este tipo de dieta. Además, es importante mencionar que los estudios llevados a cabo en esta intervención se realizaron en condiciones de alto contenido en grasa (“*high fat diet*” HFD), es decir, que el efecto podría estar influenciado por la dieta hipercalórica o el exceso de los AG de la suplementación.

Por último, cabe señalarse algunas limitaciones del presente estudio. Por ejemplo, el número limitado de sujetos ha reducido la posibilidad de encontrar diferencias

atribuidas al sexo, aun cuando las diferencias entre los sexos también pueden influir en el metabolismo de los lípidos. La imposibilidad de obtener biopsias hepáticas (debido a cuestiones éticas) al inicio de la intervención, y la imposibilidad de obtener suficiente tejido extraído ha impedido una caracterización más completa y detallada de los efectos inducidos por las dietas ensayadas. La mayor ventaja de este tipo de estudio se basa en el uso del tití común (*C. jacchus*) como modelo de primate no humano y en un control estricto de la dieta en la cual se mantuvieron los animales. Los primates no humanos tienen un metabolismo lipídico cercano al nuestro y proporcionan un muy buen modelo para los desórdenes metabólicos. El control de la dieta alimentada reduce la variabilidad de los resultados, dando fuerza al análisis estadístico. Además, se sabe que la dieta no solo cambia los parámetros bioquímicos utilizados clásicamente, sino también nuevos biomarcadores como los miRNAs. Aun así, es importante considerar, que, aunque hemos evaluado el consumo de HP en un modelo fisiológicamente importante para los humanos, el impacto final de su consumo ya sea beneficioso, dañino o neutro aún requiere más estudios.

3.5 Conclusión

A partir de los datos obtenidos en esta investigación, se puede concluir que el consumo de HP, en comparación con el AP, genera un cambio de expresión en los miRNAs calJac-miR-592, calJac-miR-488-3p-1, calJac-miR-339-3p, calJac-miR-17-5p-1, calJac-miR-877-5p, calJac-miR-15b-5p, calJac-miR-484-1, calJac-miR-4745-5p, calJac-let-7b-5p y calJac-miR-25-3p en el hígado de primates no humanos.

Los resultados obtenidos aportan pruebas de que la suplementación de HP en la dieta del tití común (*C. jacchus*) puede inducir a la expresión de miRNAs que tienen genes diana implicados en daño hepático como el FASN y el HNF4A. Por ello, el consumo de HP debe ser controlado, ya que su ingesta, en comparación con el de AP, podría inducir al desarrollo de patologías metabólicas, por ejemplo, el NAFLD.

Por otro lado, cabe resaltar que los cambios en la modulación de los miRNAs pueden ser debido a los componentes presentes en la dieta con HP, por ejemplo, a su contenido en AG, quizás al ácido oleico, lo cual nos podría indicar que las dietas con alto

contenido lipídico están relacionadas con el desarrollo de enfermedades del hígado y el metabolismo de los lípidos.

Finalmente, se requiere mayores estudios que comprueben la relación entre HP con otros aceite aparte del AP, ya que los resultados obtenidos en esta investigación indican que el consumo de este aceite debe ser de forma moderada y su uso a nivel industrial necesita una mayor atención.

Capítulo II
MicroRNAs secretados en
respuesta a lipemia
postprandial

Capítulo II MicroRNAs (miRNAs) secretados en respuesta a lipemia postprandial

4.1 Introducción Capítulo II

La lipemia postprandial se define como el periodo de tiempo comprendido entre la ingesta de alimento y las 6-8 horas posteriores. Por otro lado, la lipemia postprandial está asociada a muchos efectos fisiopatológicos, algunos de los cuales se relacionan con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV). En concreto, la lipemia postprandial se caracteriza por un aumento en la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), estando la concentración y duración de la respuesta postprandial de TG estrechamente asociada con un mayor riesgo de aterosclerosis ²⁹⁴. Algunos factores dietéticos, como el consumo de alimentos, la composición de macro y micronutrientes y los factores lipídicos como la cantidad de lípidos, composición de ácidos grasos (AG) y la estructura de TG, modulan la lipemia postprandial ²⁹⁵. Sin embargo, hay pocos estudios de intervención en humanos que se centren en este tema, y estos han arrojado resultados heterogéneos, resultado de varios factores, entre los cuales están incluidos el tipo de población de estudio, los antecedentes genéticos, el tipo y composición de las dietas utilizadas para evaluar la respuesta a la lipemia postprandial, los métodos utilizados para la medición de biomoléculas asociadas como los TG y lipoproteínas y el tipo de intervención nutricional (aguda vs. crónica). Entre los potenciales factores/actores involucrados en dicha regulación podrían hallarse los miRNAs, los cuales destacan por tener un papel importante en la regulación postranscripcional del metabolismo lipídico. Este hecho sugiere que los miRNAs podrían tener un gran potencial en futuras aplicaciones diagnósticas relacionados con los lípidos ²⁹⁶, por ejemplo la ECV ²⁹⁷. Sin embargo, en la actualidad pocos estudios han relacionado los miRNAs con la lipemia postprandial.

Como se ha descrito anteriormente en la introducción general (**sección 1.6.2**), los miRNAs pueden ser circulantes (c-miRNAs), estar presentes en los biofluidos del cuerpo y ser transportados por exosomas o estar asociados a complejos de proteína. O también pueden ser miRNAs intracelulares, específicos de células en distintos tejidos. Lo cierto es que el descubrimiento de los c-miRNAs ha permitido abrir nuevas estrategias para el uso

de estos RNAs como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de diferentes enfermedades.

Basado en la hipótesis de que los c-miRNAs pueden desempeñar una función reguladora en el metabolismo lipídico, en este estudio se evaluó la modulación de los c-miRNAs en respuesta a una ingesta con alto contenido graso, aprovechando el estado de lipemia postprandial que se genera cuando se ingieren este tipo de dietas. Por otro lado, es importante mencionar que una de las desventajas de conocer la verdadera función biológica de un c-miRNA es que se debe determinar su tejido origen y destino ²⁹⁸. Por ello, se deben diseñar modelos experimentales específicos de células o tejidos. En este sentido, este estudio incluyó un modelo de ratón tipo *Dicer1*, específico de intestino debido al importante papel de este órgano en el metabolismo lipídico. Además, con el objetivo de profundizar en el conocimiento del comportamiento de los c-miRNAs en el estado postprandial, también se llevó a cabo una cinética. Esta cinética se realizó con el fin de verificar el periodo de mayor expresión de estos c-miRNAs, así como sus posibles tejidos dianas (intestino, hígado, cerebro y musculo esquelético). Por último, teniendo en cuenta el transporte de los c-miRNAs se realizó un insulto lipídico, con el objetivo de determinar si los c-miRNAs exosomales podrían estar inducidos por la dieta y de esta forma tener un efecto sobre el tratamiento de enfermedades asociadas a la lipemia postprandial (**Figura 4.1**).

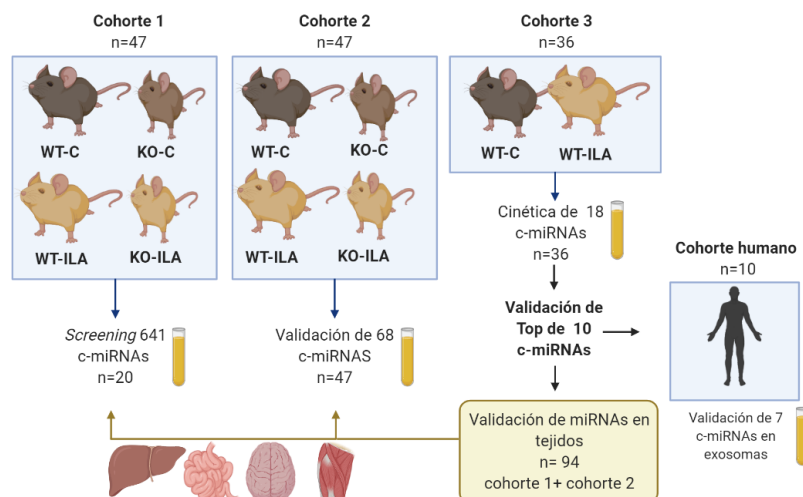


Figura 4.1 Diseño experimental de miRNAs en respuesta a la lipemia postprandial. C: ingesta control con agua; ILA: insulto lipídico agudo por vía oral; WT: ratón control; KO: ratón mutante específico para miRNAs intestinales *Dicer1*.

4.2 Materiales y Métodos

4.2.1 Modelo animal

Los experimentos con animales se llevaron a cabo de acuerdo con las normas de la Directiva 86/609/CEE de las Comunidades Europeas, las cuales regulan la investigación con animales y fueron aprobados por el Comité de Ética Animal (Proex 281/15 y Proex 282/15) del Hospital Ramón y Cajal (Madrid, España). Los ratones utilizados fueron machos de tipo C57BL/6 comprados a Charles River (Écully, Francia). Además, también se utilizaron ratones *knockout* (KO) *Dicer1*, específicos de intestino (ratones deficientes de *Dicer1*, KO o mutantes de *Dicer1*), que fueron generados por el cruzamiento de *Dicer1*loxP/loxP (The Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA) y ratones Villin-cre (The Jackson Laboratories). En todos los experimentos se utilizó el mutante *Dicer1* y sus parejas de camada (control C57BL/6J), con una edad comprendida entre 10-14 semanas. Los ratones se mantuvieron en una instalación estándar para animales, con salas de control de temperatura (25 ± 2 °C) e iluminación controlada, ciclos de 12 horas de luz y oscuridad. La comida y el agua estaban disponibles para los animales *ad libitum*.

4.2.2 Insulto lipídico

Los ratones C57BL/6 (tipo natural; citado como WT por sus siglas en inglés) y los ratones KO *Dicer1* se dividieron en dos grupos experimentales según su tratamiento: control (C) y de ingesta lipídica aguda (ILA). Para los experimentos se usaron ratones de ambos sexos. El ILA consistió en la administración por vía oral de 250 μ L de aceite de oliva enriquecido con 40 mg de colesterol, mientras que el grupo control recibió 300 μ L de agua. Dos horas después de la ingesta, se usó una mezcla de ketamina/xilacina para anestesiarse a los ratones, los cuales fueron sacrificados por exanguinación. Posteriormente, los ratones fueron perfundidos con una solución salina tamponada con fosfato para eliminar toda la sangre restante.

4.2.3 Recolección de muestras

La sangre extraída se recolectó rápidamente en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y centrifugada a $1500\times g$ durante 15 minutos a 4 °C a fin de obtener el plasma, el cual se almacenó hasta su utilización a -80 °C. Además, se extrajeron el intestino delgado,

hígado, cerebro y músculo esquelético, los cuales se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y almacenado a -80 ° C.

4.2.4 Screening de c-miRNAs

El ácido ribonucleico (RNA) total fue aislado a partir de 200 µL de plasma utilizando el Kit de aislamiento de RNA-biofluidos de miRCURY™ (Exiqon, Dinamarca). Posteriormente, el DNA complementario (cDNA) se sintetizó empleando el Kit de síntesis de cDNA Universal II (Exiqon, Dinamarca), siguiendo para ello las instrucciones del fabricante. El *screening* de los c-miRNAs se llevó a cabo utilizando paneles miRNome específicos para ratón, que incluyen 641 miRNAs maduros, Versión 3 para el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR) utilizando el kit ExiLENT SYBR (Exiqon, Dinamarca) y el termociclador 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). El nivel de expresión relativo de cada c-miRNA se determinó normalizando los datos con un control interno *spike-in* (Uni-sp2, Uni-sp4, Uni-sp5 y Uni-sp6). La expresión relativa de los c-miRNA se obtuvo utilizando el software de análisis GenEx Pro (MultiD Analyses AB, Suecia).

4.2.5 Validación de c-miRNAs

El RNA total se aisló a partir de 200 µL de plasma utilizando el Kit de aislamiento de RNA-biofluidos de miRCURY™ (Exiqon, Dinamarca). Por su parte, para la síntesis del cDNA se empleó el kit Universal cDNA synthesis kit II (Exiqon, Dinamarca). La RT-qPCR se realizó utilizando ExiLENT SYBR Green Master Mix (Exiqon, Dinamarca) y oligos específicos para cada c-miRNA (Isogen LifeSciences, Utrecht, Holanda) usando el termociclador 7900HT (Applied Biosystems). El nivel relativo de expresión de cada c-miRNA se determinó normalizando los datos con el *spike-in* cel-miR-39-3p. La expresión de los c-miRNAs se calculó utilizando el software de análisis GenEx Pro (MultiD Analyses AB, Suecia).

4.2.6 Análisis de miRNAs en los tejidos bajo condición de lipemia postprandial en ratón

Los tejidos extraídos de intestino delgado, hígado, cerebro, y músculo esquelético se trituraron usando el TissueRuptor II (Qiagen, Dinamarca). El RNA total se aisló a partir

de 100 mg de tejido utilizando para ello el reactivo de lisis Qiazol (Qiagen, Dinamarca) por el método de cloroformo/fenol²⁹⁹. Las reacciones se realizaron por duplicado y la expresión relativa de estos genes seleccionados se calculó por el método 2- $\Delta\Delta C_t$ utilizando RNU1A, RNU43 y RNU6B como genes de referencia para la normalización de los datos.

4.2.7 MicroRNAs humanos transportados por vesículas extracelulares modulados por dietas con alto contenido graso (intervención lipídica en humanos)

En este estudio participaron 10 sujetos sanos que dieron por escrito su consentimiento informado, el cual revisó y aprobó el Comité de Ética e Investigación del Hospital Virgen de la Victoria (Málaga, España). En primer lugar, los sujetos realizaron un ayuno de 12 h, para posteriormente recibir un insulto lipídico a base de un batido preparado de 100 mL que contenía 50 g de grasa compuesta de 30% de AG saturados, 49% de AG monoinsaturados y 21% de AG poliinsaturados. Este preparado también contenía 1 g de ácido láurico, 1 g de ácido mirístico, 4,8 g de ácido palmítico, 1,4 g de ácido esteárico, 27,7 g de ácido oleico, 9,6 g de ácido linoleico, 1,4 g de ácido behénico y 0,5 g de ácido lignocérico (patente n°P201030776). Durante la intervención solo se permitió el consumo de agua, y no se realizó ningún ejercicio físico. Se obtuvieron muestras de sangre de la vena antecubital al inicio y 3 h después del insulto lipídico, las cuales fueron recolectadas en tubos Vacutainer (BD Vacutainer™). El plasma se centrifugó a 1500x g y se congeló inmediatamente a -80 °C hasta su análisis. Todos los participantes recibieron recomendaciones nutricionales para seguir una dieta similar en cuanto a porcentajes de carbohidratos, proteínas y lípidos el día previo a la intervención.

4.2.8 Aislamiento de exosomas a partir de plasma humano

Se aislaron exosomas a partir de 500 μ L de plasma humano utilizando para ello el kit de biofluidos suero/plasma de miRCURY (Qiagen, Dinamarca), de acuerdo con el protocolo descrito por el fabricante. La extracción de RNA presente en los exosomas y el análisis de c-miRNA se realizaron siguiendo el protocolo previamente descrito en la **sección 4.2.5.**

4.2.9 Análisis bioquímico

El colesterol total en plasma y los TG se analizaron mediante ensayos colorimétricos estándar (Spinreact, Sant Esteve de Bas, Girona España) siguiendo las instrucciones del fabricante.

4.2.10 Análisis bioinformático

Para predecir el posible tejido de origen de cada c-miRNA se realizó un análisis de agrupación jerárquica con el subconjunto seleccionado de c-miRNAs, utilizando para ello la información de expresión tisular de la base de datos del Atlas de Tejidos de miRNAs Humanos (v.1.0)³⁰⁰.

Los genes diana de los c-miRNAs seleccionados y expresados de forma diferencial se obtuvieron a partir de la base de datos miRWalk v.2.0³⁰¹. Posteriormente, se examinaron los c-miRNAs seleccionados correspondientes a humano y ratón con el fin de detectar posibles dianas comunes. Para dicho análisis se consideraron los sitios de interacción a lo largo de las regiones 3' no traducidas (3'UTR), 5' no traducidas (5'UTR), así como de las regiones codificantes del gen. Este análisis sirvió de base para el análisis funcional de las posibles vías de señalización, para el cual se utilizó la base de datos Panther con parámetros por defecto.

Con el objetivo de generar una red de interacción miRNA-mRNA con alto nivel de confianza, y debido al elevado número de genes diana comunes, se aplicaron algunos filtros a los genes diana de c-miRNAs previamente identificados. En el caso de los c-miRNAs de ratones, los genes diana incluidos se caracterizaron por interactuar a lo largo de la región de transcripción 3'UTR, con una probabilidad de unión igual a 1, y una energía de unión termodinámica de miRNA-mRNA inferior a -20 kcal/mol. La red de interacción resultante incluyó 152 genes dirigidos simultáneamente por al menos 4 c-miRNAs. Los tamaños de los puntos objetivos estaban directamente correlacionados con el número de interacciones con el conjunto de c-miRNAs. Con respecto a los c-miRNAs humanos, la red de interacción incluye interacciones en la región 3'UTR con una probabilidad de unión igual a 1. La red de interacción resultante comprende 42 genes simultáneamente asociados por 3 c-miRNAs. Los gráficos se obtuvieron usando el software Cytoscape v.3.6.0. (Nueva York, NY, EE.UU.).

4.2.11 Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se expresaron como media \pm SEM (error estándar de la media). La significación estadística ($p < 0,05$) de las modulaciones de los miRNAs se evaluó mediante un análisis unidireccional de varianza (ANOVA) siguiendo todas las comparaciones por pares mediante la prueba post hoc de Tukey-Kramer. El análisis estadístico se realizó utilizando el Prisma GraphPad V.5 (San Diego, CA, EE.UU.) o el software de análisis GenEx Pro (MultiD Analyses AB, Suecia). El nivel de expresión en la cinética de los c-miRNAs en respuesta al insulto lipídico se evaluó con la prueba de Wilcoxon. El análisis de expresión de miRNAs en los tejidos se determinó con una prueba *t-test* no apareado utilizando la prueba de Mann-Whitney para comparar cada dos grupos. Los lípidos plasmáticos y los c-miRNAs en respuesta a la intervención lipídica en humanos se evaluaron con una prueba *t-test* mediante el método de Wilcoxon.

4.3 Resultados

4.3.1 *Screening* de c-miRNAs en plasma de ratón

La lipemia postprandial es un estado dinámico, no estable, que tiene lugar tras la ingesta aguda de lípidos. Los c-miRNAs son considerados candidatos potenciales en intervenciones terapéuticas de este estado. Por ello, en primer lugar, se procedió a la búsqueda de c-miRNAs que respondieran a un desafío oral de grasa dietética. En este primer experimento se tuvieron en cuenta dos aspectos: la intervención dietética, que consistió en un insulto lipídico que ingirieron los animales para determinar el cambio de los c-miRNAs en condiciones postprandiales, y el genotipo de animal, que fueron ratones *Dicer1* específicos de miRNAs de intestino, debido a la relevancia de los miRNAs intestinales en el metabolismo sistémico de los lípidos³⁰². Por todo ello, y con el fin de evaluar los cambios de expresión entre los ratones del grupo ILA y los ratones del grupo control, el análisis se llevó a cabo con 4 grupos experimentales, (**Figura 4.2-A**). Así mismo, como se muestra en la **Figura 4.2-B**, se verificó la relación entre el genotipo del animal y los cambios de expresión de c-miRNAs en condiciones postprandiales.

Como resultado de este primer *screening* en ratones se detectaron un total de 435 c-miRNAs, de los 641 c-miRNAs estudiados, en muestras de plasma de ambos genotipos dos horas después de haber ingerido el preparado de lípidos. De los cuales, 68 c-miRNAs

mostraron una expresión diferencial entre los diferentes tratamientos dietéticos analizados. Este resultado corrobora nuestra hipótesis inicial de que los c-miRNAs podrían estar modulados por la lipemia postprandial.

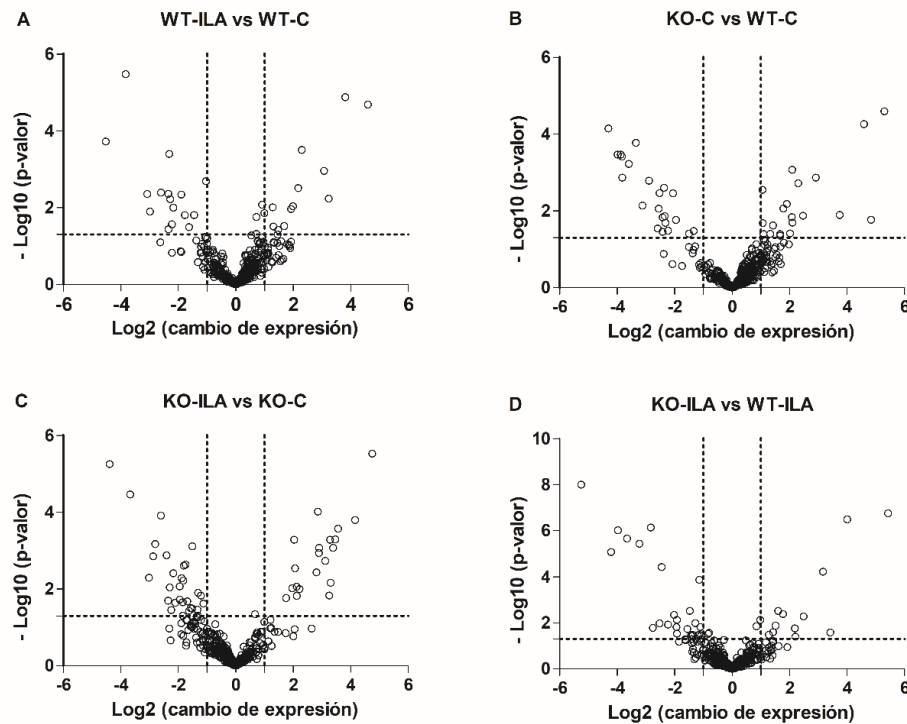


Figura 4.2 Screening de c-miRNAs modulados por intervención dietética mediante insulto lipídico. Volcano plots de c-miRNAs entre: (A) WT-C vs WT-ILA, (B) WT vs KO.C, (C). KO-ILA vs KO-C y (D) KO ILA vs WT-ILA. La expresión relativa de los c-miRNAs se realizó mediante RT-qPCR, n= 5 ratones por grupo. C: ingesta control con agua; ILA insulto lipídico agudo por vía oral; WT: ratón control; KO: ratón mutante específico para miRNAs intestinales *Dicer1*.

4.3.2 Validación de c-miRNAs en respuesta a lipemia postprandial en plasma de ratón

Con base a los resultados obtenidos en el apartado anterior, se procedió a validar en una segunda cohorte de ratón (n=47) los 68 c-miRNAs que habían mostrado una expresión diferencial en función del tipo de tratamiento dietético empleado (**Tabla 4.1**). La selección de los c-miRNAs validados se basó en los siguientes criterios: obtención de un valor $p \leq 0,05$ en el análisis estadístico de ANOVA entre los 4 grupos experimentales, o que sus secuencias estuvieran presentes en el ser humano o fueran altamente similar a él.

Tabla 4.1 c-miRNAs en respuesta al insulto lipídica entre los grupos experimentales

miRNA	<i>p</i> -valor	miRNA	<i>p</i> -valor
miR-466b-5p	$1,36 \times 10^{-5}$	miR-208a-5p	0,403192
miR-206-3p	$9,30 \times 10^{-5}$	miR-137-3p	0,407196
miR-10a-3p	0,000143	miR-127-5p	0,415694
miR-1198-3p	0,000287	miR-762	0,440270
miR-543-3p	0,000857	miR-489-3p	0,443628
miR-450a-2-3p	0,000977	miR-470-3p	0,487370
miR-466c-5p	0,001046	miR-20a-3p	0,510021
miR-215-5p	0,003314	miR-700-3p	0,524019
miR-27b-5p	0,003793	miR-34b-5p	0,541163
miR-409-3p	0,006274	miR-291a-3p	0,565681
miR-1982-5p	0,011610	miR-153-3p	0,585034
miR-496a-3p	0,013289	miR-467c-5p	0,586990
miR-340-3p	0,027317	miR-671-3p	0,596674
miR-183-3p	0,030129	miR-291a-5p	0,597004
miR-1941-3p	0,031140	miR-615-3p	0,602924
miR-130b-5p	0,041939	miR-376c-5p	0,619959
miR-125-3p	0,050039	miR-182-5p	0,623672
miR-1251	0,053334	miR-1b-5p	0,625940
miR-542-3p	0,063337	miR-299a-3p	0,629587
miR-10b-3p	0,147649	miR-490-5p	0,630007
miR-1943-5p	0,201154	miR-1927	0,630042
miR-329-3p	0,210810	miR-380-3p	0,633620
miR-20b-3p	0,211707	miR1894-3p	0,656185
miR-680	0,217664	miR-342-5p	0,668416
miR-331-5p	0,288161	miR-342-5p	0,678952
miR-1186a	0,290460	miR-325-3p	0,693872
miR-335-3p	0,294498	miR-21a-3p	0,704326
miR-804	0,318380	miR-743b-5p	0,724951
miR-667-3p	0,325072	miR-216a-5p	0,758007
miR-468-3p	0,371391	miR-323-3p	0,774188
miR-291b-5p	0,373164	miR-129-5p	0,791411
miR-295-5p	0,390927	miR-1953	0,834637
miR-194-2-3p	0,396934	miR-207	0,892798
miR-875-5p	0,401872	miR-6691-5p	0,920540

Nota: Expresión de miRNAs entre WT-C, WT-ILA, KO-C, y KO-ILA, analizados por RT-qPCR. Se empleó el análisis de varianza (ANOVA) para múltiples comparaciones utilizando el software de análisis GenEx Pro (MultiD Analyses AB, Suecia). Se incluyeron ratones macho y hembras en cada grupo (n=47). C: ingesta control con agua; ILA, insulto lipídico agudo por vía oral; WT: ratón control; KO: ratón mutante específico para miRNAs intestinales *Dicer1*. Los valores de *p* corresponden con los cambios en cualquier grupo experimental para cualquiera de las pruebas de comparación múltiple.

Además del análisis de ANOVA mostrado en la **Tabla 4.1**, también se llevó a cabo un *t-test* no pareado con el objetivo de determinar que c-miRNAs respondían de forma específica a la ingesta lipídica y al genotipo del ratón. Respecto a la ingesta lipídica (WT-ILA vs WT-C), como se observa en la **Tabla 4.2** la expresión de un total de 9 c-miRNAs (miR-1198-3p, miR-543-3p, miR-496a-3p, miR-466b-5p, miR-466c-5p, miR-206-3p, miR-1941-3p, miR-10a-3p y el miR-27b-5p) fue modulada como respuesta a una dieta rica en lípidos.

En relación al genotipado de los ratones (KO-C vs WT-C), se evaluó los c-miRNAs que respondieron al genotipo *Dicer1*, a fin de conocer cuáles de ellos podrían ser específicos del intestino. Como se muestra en la **Tabla 4.3**, un total de 6 c-miRNAs exhibieron diferencias en su expresión, de los cuales miR-10b-3p y el miR-1198-3p podrían localizarse en el intestino al mostrar un valor negativo en su expresión.

Por otro lado, también se evaluó en ratones *Dicer1* los cambios de expresión de c-miRNAs asociados a una alta ingesta lipídica (KO-ILA vs KO-C). Aunque sean ratones mutantes, la expresión de sus c-miRNAs debería cambiar como respuesta al ILA y, por ende, obtener resultados similares a los de los ratones tipo WT (**Tabla 4.4**). Los datos obtenidos reflejaron que los c-miRNAs: miR-1198-3p, miR-466b-5p, miR-206-3p respondían a la ingesta lipídica tanto en ratones control como *Dicer1*.

Por último, y para completar el diseño experimental entre todos los grupos, se evaluó el nivel de expresión de los c-miRNAs que responden al genotipo y que ha tomado el ILA (KO-ILA vs WT-ILA), **Tabla 4.5**. De esta forma deberíamos obtener aquellos c-miRNAs que también respondieron al genotipo de animal como en la **Tabla 4.3**. El análisis mostró que los c-miRNAs miR-1198-3p y el miR-10a-3p coincidían en ambos resultados, aunque presentaban un *fold change* diferente; convirtiéndose según la validación en candidatos potenciales en lipemia postprandial y a su vez expresados en intestino. Por su parte, estos mismos resultados demuestran que el miR-466b-5p fue el candidato con mayor cambio en el nivel de expresión y que los miRNAs: miR-130b-5p, miR-215-5p y el miR-667-3p podrían ser específicos de intestino por su cambio de expresión de forma negativa.

Tabla 4.2 Modulación de c-miRNAs en respuesta al insulto lipídica agudos entre ratones control

WT-ILA vs WT-C	Cambio de expresión	<i>p</i> -valor
miR-1198-3p	-5,13	0,001
miR-543-3p	2,34	0,002
miR-496a-3p	2,41	0,004
miR-466b-5p	23,19	0,006
miR-466c-5p	-2,95	0,009
miR-206-3p	3,24	0,022
miR-1941-3p	1,92	0,025
miR-10a-3p	1,95	0,039
miR-27b-5p	2,18	0,055

Tabla 4.3 Expresión de c-miRNAs específicos de intestino en ratones tipo *Dicer1*

KO-C vs WT-C	Cambio de expresión	<i>p</i> -valor
miR-542-3p	1,99	0,003
miR-10b-3p	-2,53	0,007
miR-1198-3p	-3,57	0,015
miR-10a-3p	2,22	0,019
miR-543-3p	2,07	0,031
miR-329-3p	1,78	0,038

Tabla 4.4 Modulación de c-miRNAs en respuesta al insulto lipídica agudos entre ratones tipo *Dicer1*

KO-ILA vs KO-C	Cambio de expresión	<i>p</i> -valor
miR-340-3p	3,59	0,0001
miR-206-3p	4,57	0,0004
miR-466b-5p	-36,41	0,0005
miR-183-3p	1,69	0,0037
miR-409-3p	2,06	0,0051
miR-1198-3p	3,50	0,0075
miR-10a-3p	2,04	0,0270
miR-215-5p	1,62	0,0373
miR-1982-5p	1,72	0,0432
miR-208a-5p	1,64	0,0472
miR-489-3p	1,65	0,0492

Tabla 4.5 Expresión de c-miRNAs específicos de intestino en ratones tipo *Dicer1* que han ingerido en insulto lipídico agudo

KO-ILA vs WT-ILA	Cambio de expresión	<i>p</i> -valor
miR-466b-5p	-197,68	8,92E-07
miR-450a-2-3p	4,89	1,46E-05
miR-466c-5p	3,33	0,000189
miR-1198-3p	5,03	0,000344
miR-1982-5p	2,41	0,000749
miR-130b-5p	-2,93	0,002876
miR-206-3p	2,50	0,004796
miR-10a-3p	2,33	0,008770
miR-215-5p	-1,86	0,014892
miR-1943-5p	2,30	0,019566
miR-125-3p	1,66	0,023456
miR-680	1,86	0,024678
miR-183-3p	1,44	0,026224
miR-340-3p	3,22	0,029616
miR-804	1,76	0,035663
miR-667-3p	-1,69	0,048039
miR-27b-5p	1,80	0,054960
miR-489-3p	1,62	0,055206

Cambio de expresión de c-miRNAs C: ingesta control con agua; ILA, insulto lipídico agudo por vía oral; WT: ratón control; KO: ratón mutante específico para c-miRNAs intestinales *Dicer1*. Análisis mediante *t*-test no pareado, n=47. El análisis de c-miRNAs se realizó mediante RT-qPCR, dos horas después de la ingesta.

4.3.3 Cinética de c-miRNAs validados

Con base en los resultados obtenidos en la validación, se realizó una cinética de respuesta con el fin de determinar en qué tiempo se obtenía una mayor expresión de los c-miRNAs validados tras la ingesta del preparado lipídico. Para este análisis, se seleccionaron los 18 mejores c-miRNAs obtenidos tras la realización de una nueva validación en una tercera cohorte de ratón, todos machos y tipo WT (n=36), a la cual expusimos a la misma carga lipídica de los experimentos anteriores (**Figura 4.1**). El estudio se llevó a cabo en los siguientes intervalos de tiempo: 0,5, 1, 2 y 4 horas. De entre los c-miRNAs inicialmente evaluados en esta validación, se eliminó el miR-466b-5p debido a que mostró una respuesta de expresión inconsistente, lo que impidió que se le pudiera calcular su nivel de expresión. Por otro lado, los c-miRNAs estudiados exhibieron diferentes cinéticas de

respuesta al insulto lipídico. De este modo, mientras que algunos c-miRNA respondieron inmediatamente, a los primeros 30 minutos, otros lo hicieron significativamente en tiempos posteriores.

De los 18 c-miRNAs postprandiales seleccionados, el miR-215-5p y miR-496a-3p fueron excluidos del experimento debido a la falta de significación estadística en sus cinéticas. Como se observa en la **Figura 4.3**, la magnitud de los cambios de expresión de los c-miRNAs varía entre las diferentes cohortes de animales. Es importante destacar que algunos de los c-miRNAs identificados eran exclusivos de ratón (miR-466c-5p, miR-468-3p, miR-1198-3p, miR-1982-5p y miR-1941-3p), por lo que carecían de relevancia biológica en humanos. Sin embargo, de estos últimos se escogieron 3 c-miRNAs para una posterior validación (miR-466c-5p, miR-468-3p y miR-1941-3p) a los cuales se añadieron otros 7 c-miRNAs (miR-206-3p, miR-10a-3p, miR-543-3p, miR-27b-5p, miR-409-3p, miR-340-3p, miR-125a-3p) para completar un top final de 10 c-miRNAs, debido a sus similitud en la secuencia con humano o a su alto nivel de expresión, con el fin de validarlos en los tejidos involucrados al metabolismo de los lípidos en ratón y en muestras de plasma en humanos.

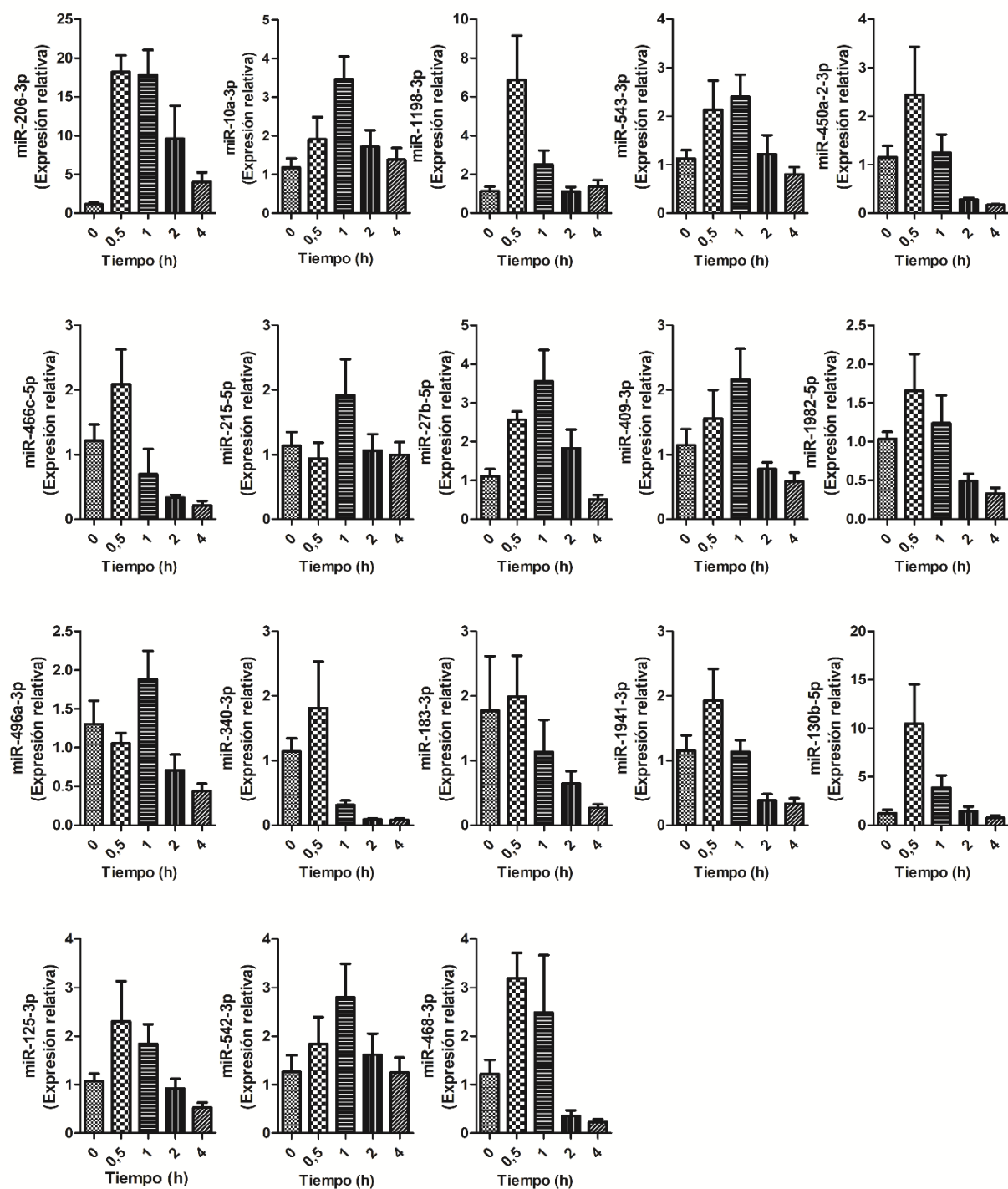


Figura 4.3 Cinética de c-miRNAs en respuesta a una lipemia postprandial. Los c-miRNAs seleccionados fueron analizados mediante RT-qPCR en diferentes puntos de tiempo (0, 0,5, 1, 2 y 4 horas). El nivel de significancia se estableció con respecto al grupo control (tiempo cero) con los valores de * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

4.3.4 Análisis de c-miRNAs en respuesta a la lipemia postprandial en tejidos asociados al metabolismo lipídico de ratón

En esta parte del estudio se procedió a validar varios c-miRNAs que mostraron modulación bajo el estado de lipemia postprandial, aun desconociendo su tejido origen o su destino. En concreto, se seleccionaron los 10 c-miRNAs que mostraron un mayor cambio de expresión en los experimentos previos. Con el objetivo de identificar una posible función biológica de estos c-miRNAs se evaluó su modulación en intestino, hígado, cerebro y músculo esquelético en los 4 grupos experimentales (**Figura 4.4**). Para este ensayo, se utilizaron tejidos procedentes de ratones machos y hembras de las cohortes 1 y 2, los cuales fueron sacrificados 2 h después del insulto lipídico.

Como muestra la **Figura 4.4**, los niveles de c-miRNAs en los diferentes tejidos analizados muestran diferencias en función del sexo. En este sentido, en el intestino se observaron diferencias entre los genotipos de los ratones *Dicer1* frente a WT, como es el caso del miR-10a-3p y miR-340-3p para los machos y el miR-206-3p en las hembras. Por otro lado, los resultados reflejaron que la ingesta lipídica no afectó a la expresión de los 10 c-miRNAs analizados en el intestino delgado (**Figura 4.4 A-B**).

En cuanto al hígado, y como consecuencia del desafío dietético, la expresión de miR-409-3p y miR-125a-3p se redujo en ratones macho, mientras que la expresión de miR-10a-3p y 125a-3p se indujo en las hembras. Por otro lado, el genotipo de los ratones no afectó a la expresión de estos c-miRNAs en el hígado (**Figura 4.3 C-D**).

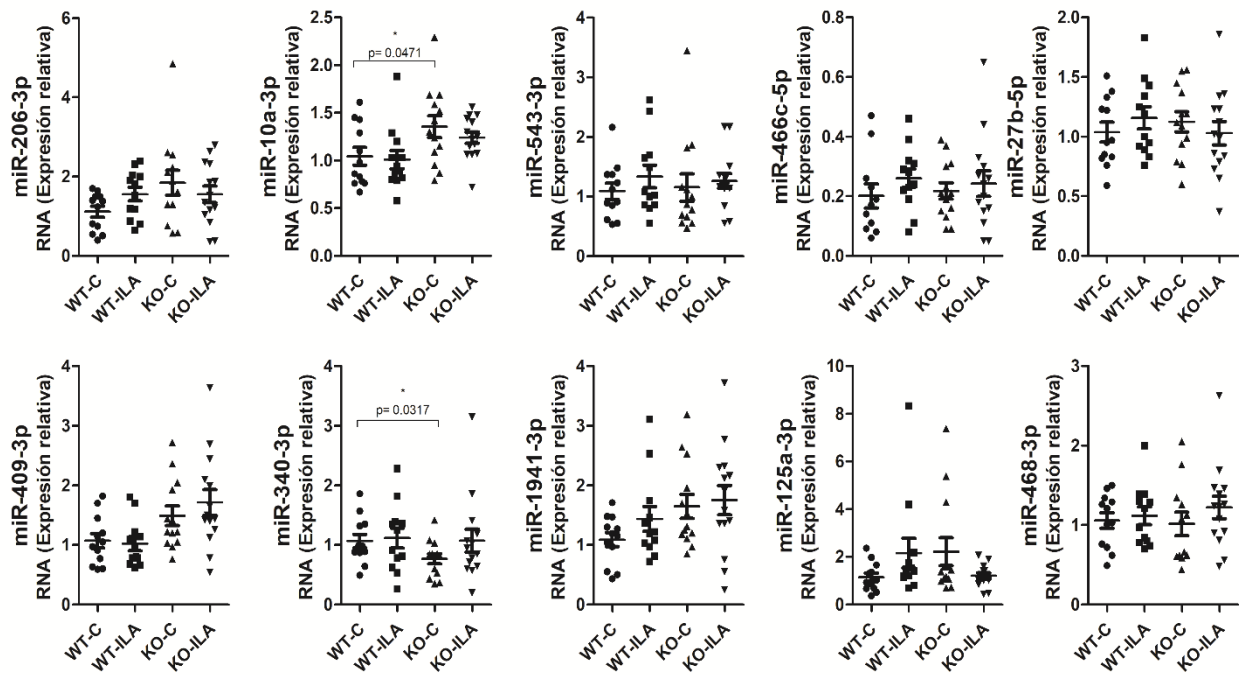
Por su parte, en el cerebro, la expresión de miR-468-3p aumentó en ratones hembra como resultado de la dieta, mientras que la expresión de miR-340-3p cambió en función del genotipo. Curiosamente, la expresión de miR-468-3p en plasma se reprimió dos horas después de la ingesta lipídica, mientras que sus niveles en el cerebro aumentaron (**Figura 4.3 E-F**).

Finalmente, se evaluó la expresión de los 10 c-miRNAs candidatos en el músculo esquelético. Este tejido destacó por ser el que manifestó un mayor número de cambios en la expresión de todos los miRNAs seleccionados. En concreto, el miR-543-3p, miR-340-3p, miR-466c-5p, miR-27b-5p, miR-1941-3p, miR-125a-3p y miR-468-3p fueron regulados de forma negativa después de la ingesta de un alto contenido de grasas,

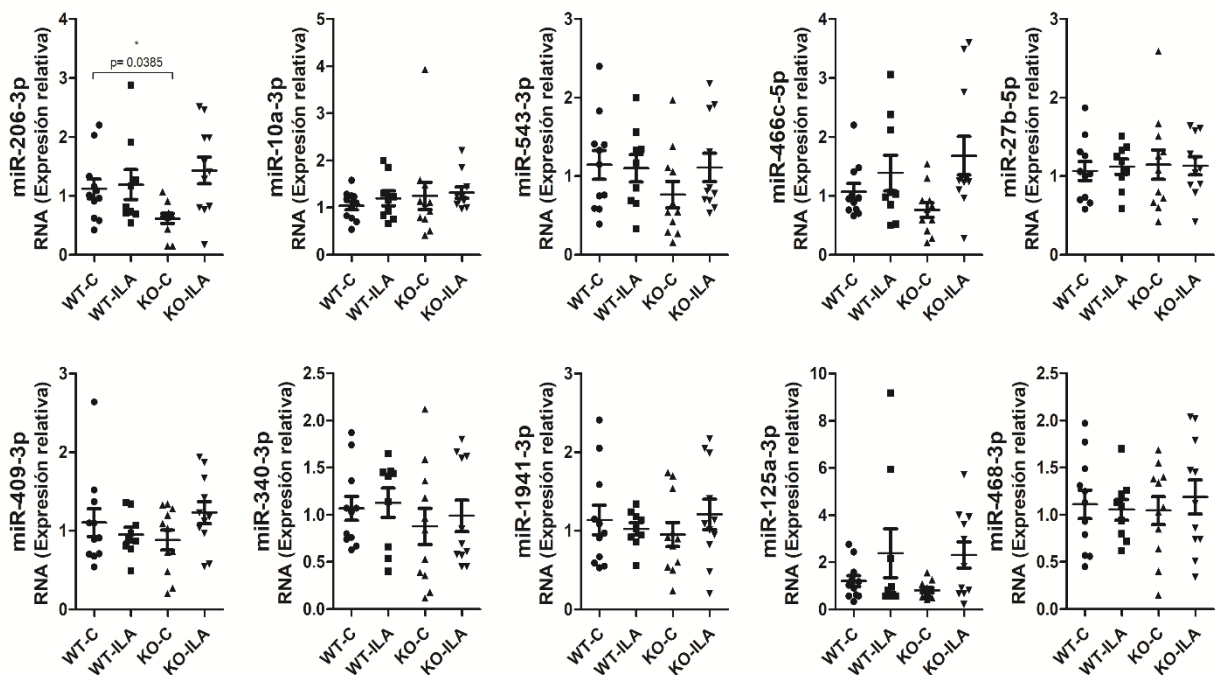
especialmente en ratones hembra. En cuanto a los ratones macho, el miR-340-3p también exhibió una regulación negativa tras el ILA. Según el genotipo, el miR-10a-3p, miR-543-3p, miR-409-3p, miR-1941-3p y miR-125a-3p se regularon positivamente en ratones macho, mientras que las hembras no reportaron ningún cambio (**Figura 4.3 G-H**).

A modo de resumen, en la **Figura 4.5** se representan aquellos c-miRNAs que han mostrado diferencias significativas en su expresión tras la ILA y al genotipo del ratón, mientras que en la **Tabla 4.6** se muestran de forma detallada los valores de expresión de todo los c-miRNAs seleccionados en los diferentes tejidos analizados.

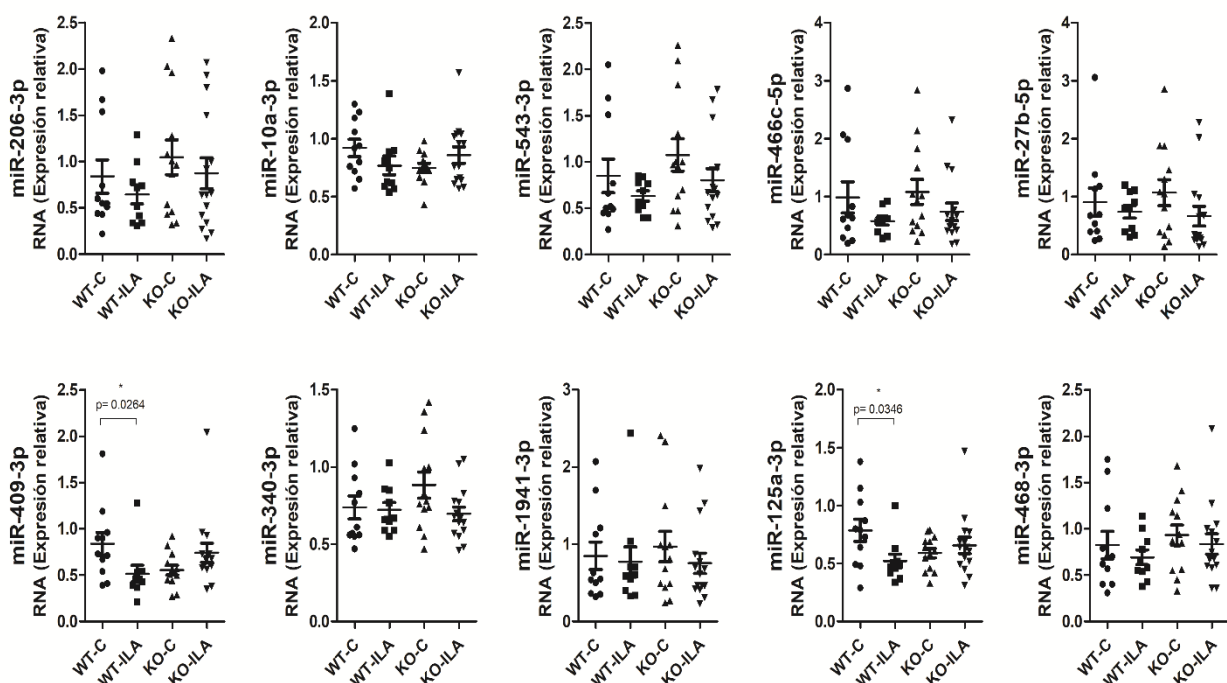
A Machos intestino



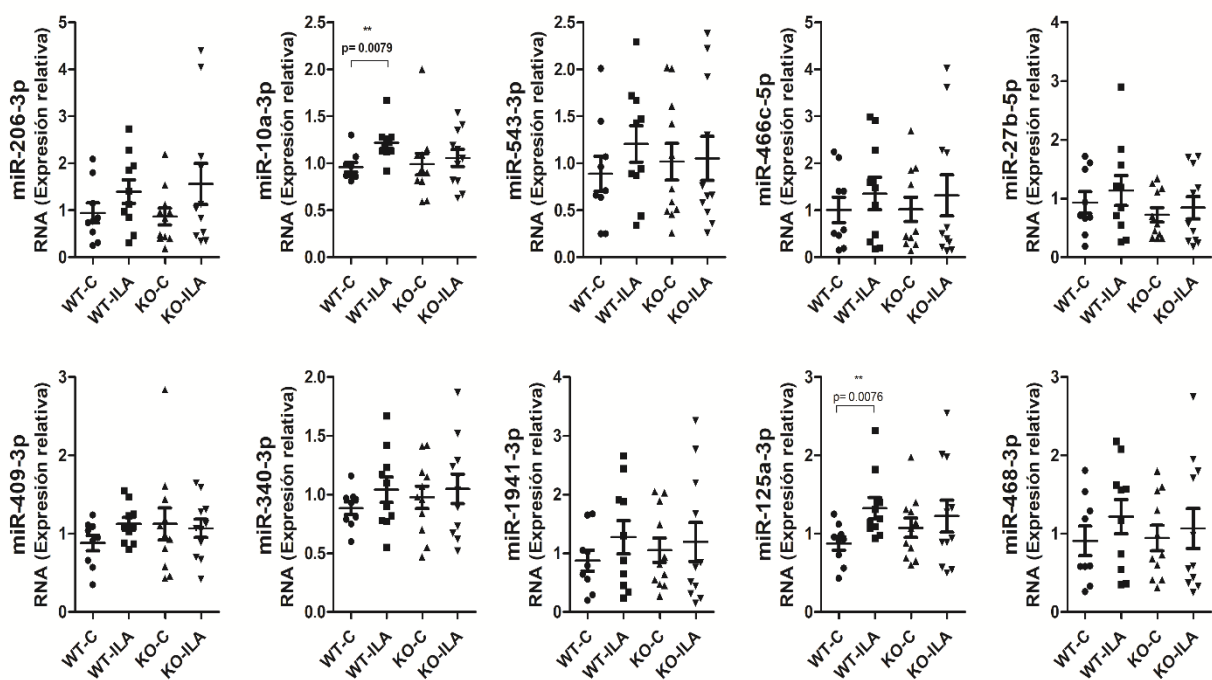
B Hembras intestino



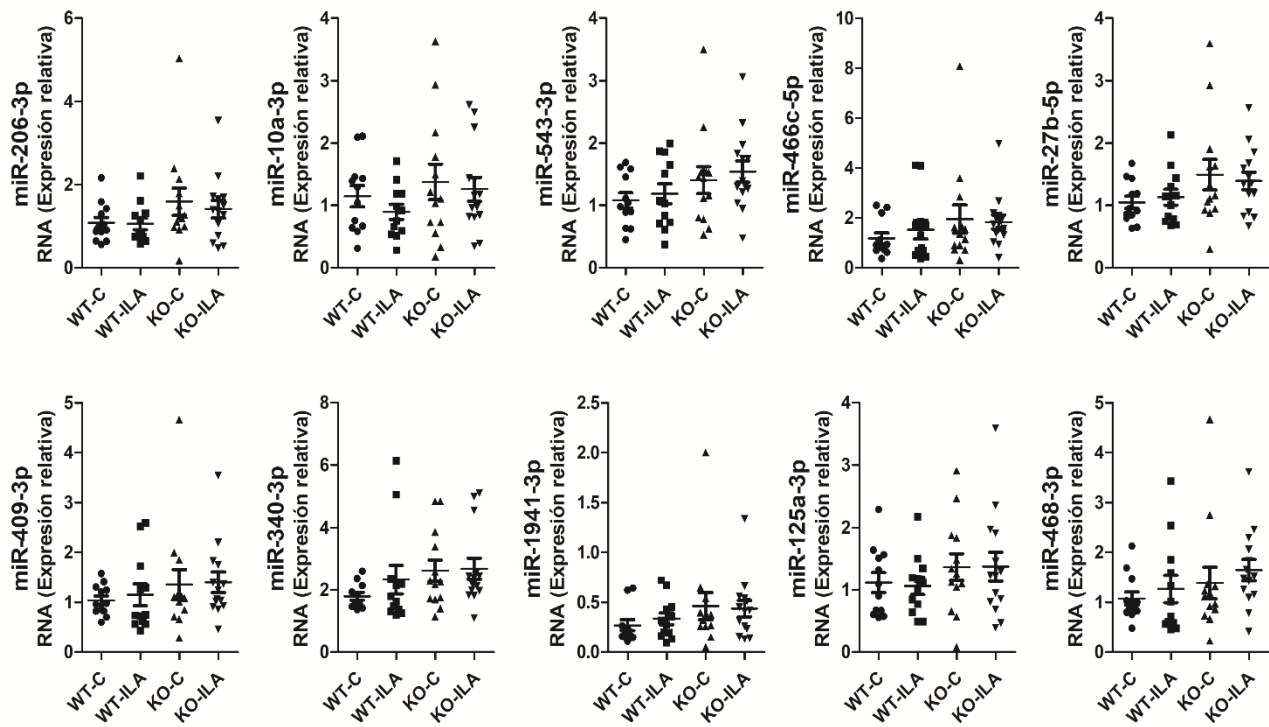
C Hígado Machos



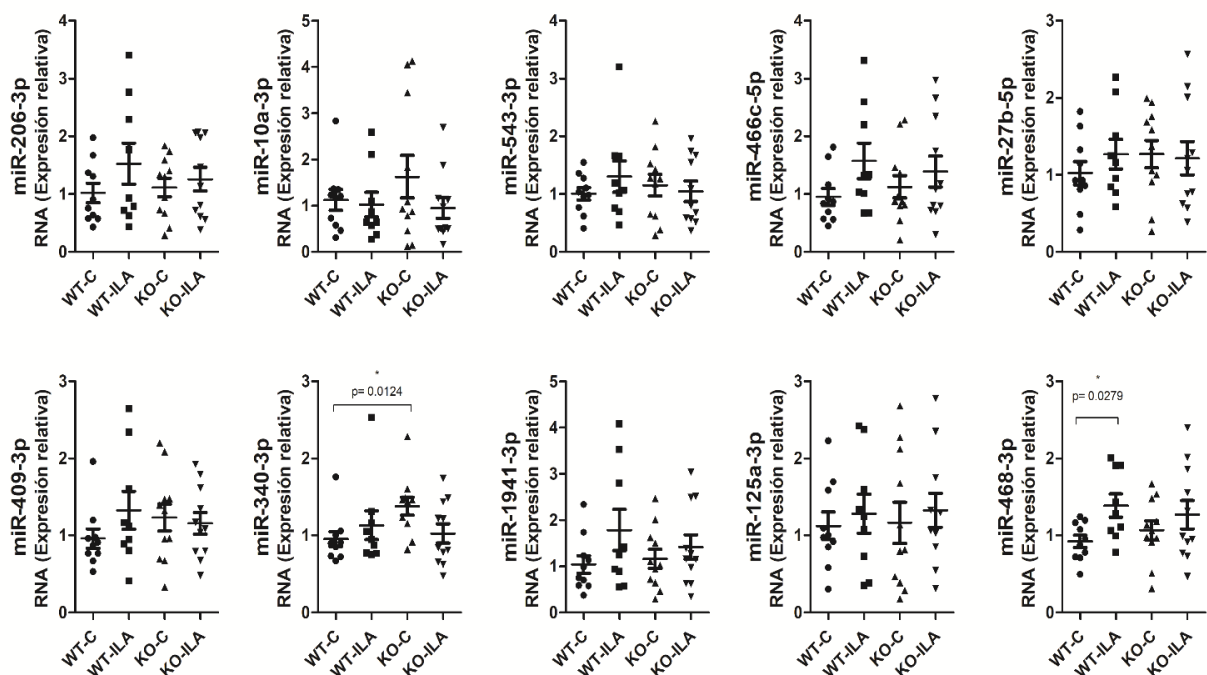
D Hígado Hembras



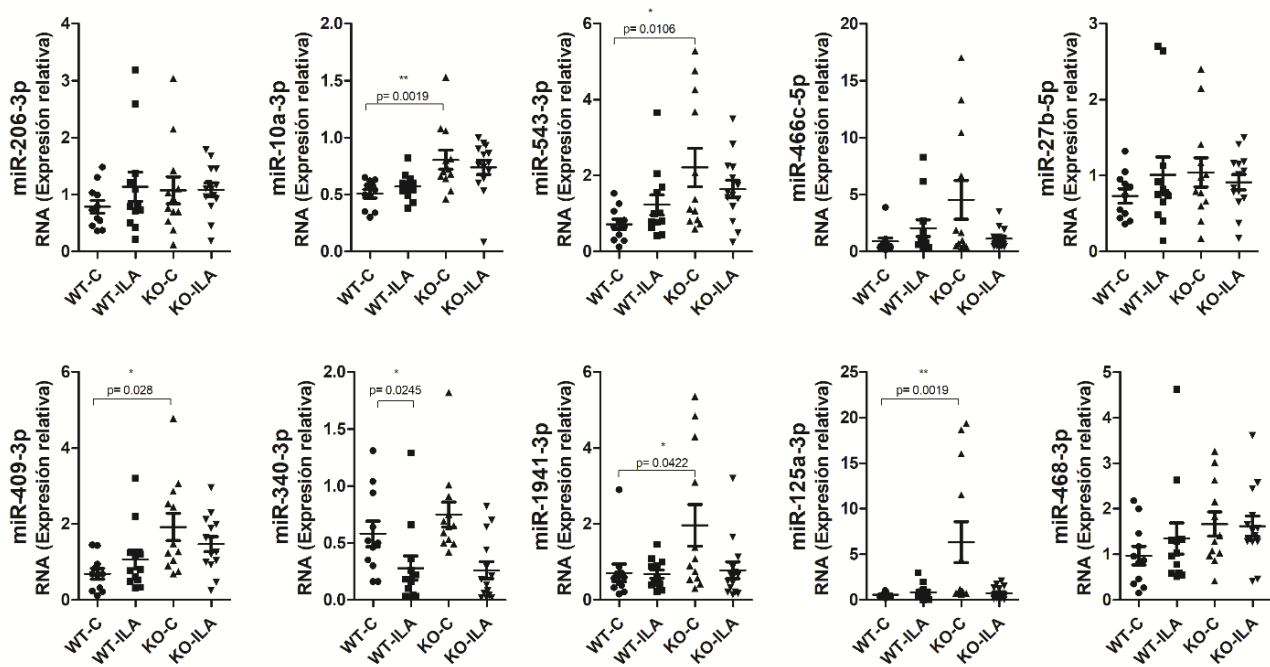
E Cerebro machos



F Cerebro hembras



G Músculo esquelético machos



H Músculo esquelético hembras

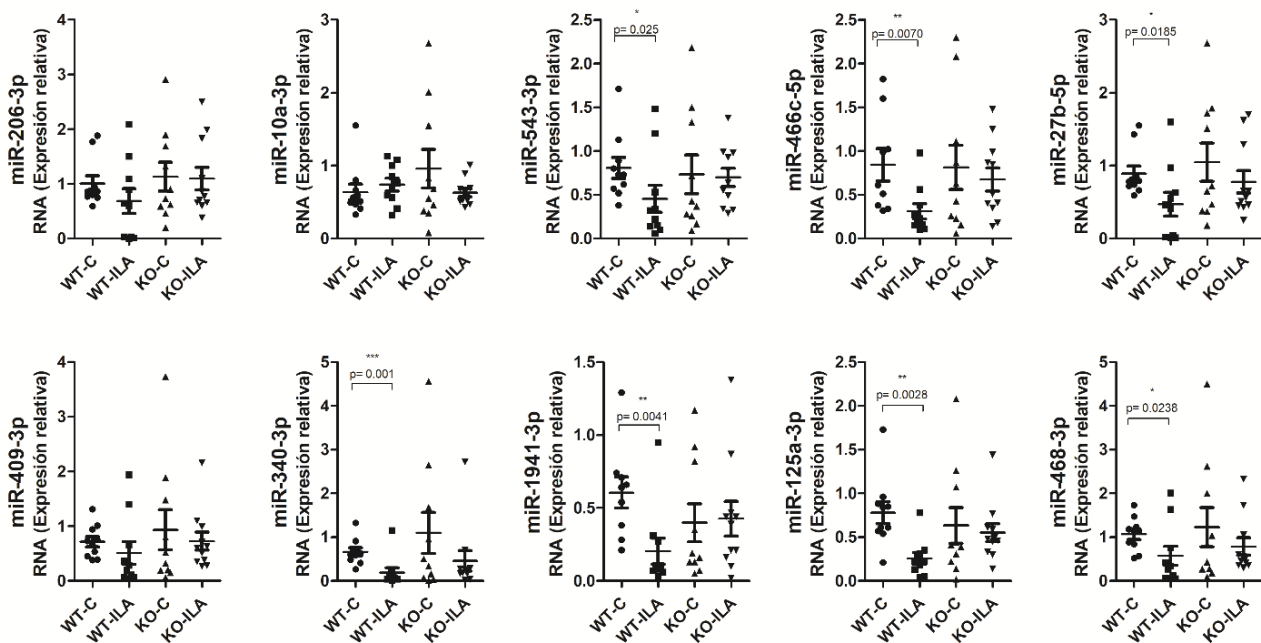
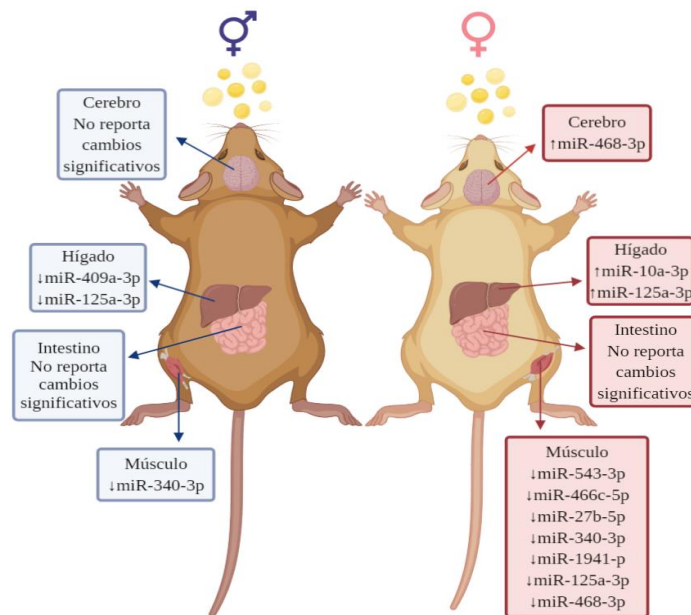


Figura 4.4 Expresión de c-miRNAs en tejidos asociados al metabolismo lipídico en estado postprandial, 2 horas después de la ingesta lipídica. Los análisis se realizaron mediante RT-qPCR en ratones tipo WT (C57BL/6) y ratones KO tipo *Dicer1* (A) Resultados obtenidos en intestino de machos; (B) intestino de hembras, (C) hígado de machos, (D)

hígado de hembras, (E) cerebro de machos, (F) cerebro de hembras, (G) músculo esquelético de machos, (H) músculo esquelético de hembras. La significación estadística está indicada por * $p < 0,05$, ** $< 0,01$ o *** $p < 0,001$. C: ingesta control con agua; ILA, insulto lipídico agudo por vía oral; WT: ratón control; KO: ratón mutante específico para miRNAs intestinales *Dicer1*.

A



B

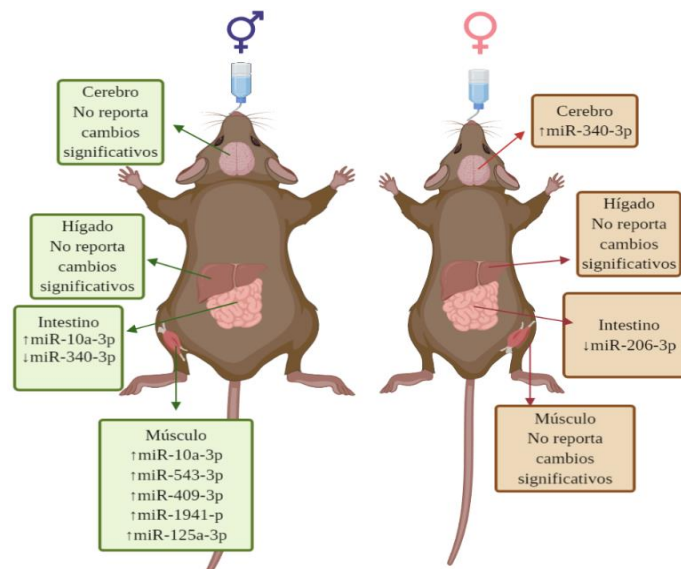


Figura 4.5 Modulación de c-miRNAs postprandiales en diferentes tejidos de ratón debido a: (A) insulto lipídico agudo (ILA) en ratones naturales (WT) en comparación con su control que consumieron agua y (B) al genotipo del animal en ratones tipo *Dicer1* que consumieron agua en comparación a su control WT. Imagen generada con BioRender.

Tabla 4.6 Análisis de c-miRNAs postprandiales en tejidos asociados al metabolismo de los lípidos

miRNAs	Machos				Hembras			
	WT-C	WT-ILA	KO-C	KO-ILA	WT-C	WT-ILA	KO-C	KO-ILA
Intestino delgado								
miR-206	1,11 ± 0,46	1,56 ± 0,58	1,85 ± 1,09	1,55 ± 0,76	1,12 ± 0,54	1,19 ± 0,72	0,62 ± 0,27	1,43 ± 0,72
miR-10a-3p	1,04 ± 0,31	1,01 ± 0,32	1,35 ± 0,40	1,24 ± 0,22	1,04 ± 0,29	1,20 ± 0,44	1,25 ± 0,91	1,32 ± 0,36
miR-543-3p	1,09 ± 0,45	1,34 ± 0,63	1,15 ± 0,79	1,26 ± 0,46	1,14 ± 0,58	1,10 ± 0,49	0,76 ± 0,53	1,11 ± 0,57
miR-466-5p	0,20 ± 0,13	0,26 ± 0,10	0,22 ± 0,10	0,24 ± 0,15	1,07 ± 0,44	1,39 ± 0,85	0,76 ± 0,39	1,68 ± 1,04
miR-27b-5p	1,04 ± 0,28	1,16 ± 0,31	1,12 ± 0,29	1,03 ± 0,36	1,07 ± 0,38	1,12 ± 0,28	1,15 ± 0,59	1,13 ± 0,36
miR-409-3p	1,07 ± 0,40	1,02 ± 0,38	1,49 ± 0,57	1,71 ± 0,78	1,11 ± 0,56	0,95 ± 0,26	0,88 ± 0,40	1,23 ± 0,44
miR-340-3p	1,07 ± 0,37	1,11 ± 0,55	0,77 ± 0,30	1,07 ± 0,70	1,07 ± 0,41	1,13 ± 0,44	0,88 ± 0,61	0,99 ± 0,53
miR-1941-3p	1,09 ± 0,39	1,44 ± 0,68	1,65 ± 0,70	1,75 ± 0,89	1,14 ± 0,60	1,02 ± 0,22	0,95 ± 0,48	1,21 ± 0,61
miR-125a-3p	1,14 ± 0,58	2,16 ± 2,05	2,22 ± 2,02	1,20 ± 0,45	1,20 ± 0,74	2,38 ± 2,91	0,81 ± 0,34	2,31 ± 1,74
miR-468-3P	1,06 ± 0,33	1,12 ± 0,37	1,01 ± 0,49	1,22 ± 0,52	1,11 ± 0,48	1,05 ± 0,31	1,05 ± 0,47	1,19 ± 0,57
Hígado								
miR-206	0,83 ± 0,57	0,65 ± 0,31	1,05 ± 0,65	0,87 ± 0,63	0,94 ± 0,60	1,40 ± 0,75	0,87 ± 0,56	1,56 ± 1,38
miR-10a-3p	0,92 ± 0,23	0,77 ± 0,24	0,75 ± 0,13	0,86 ± 0,26	0,96 ± 0,14	1,22 ± 0,18	0,99 ± 0,36	1,06 ± 0,29
miR-543-3p	0,85 ± 0,58	0,63 ± 0,17	1,08 ± 0,60	0,80 ± 0,46	0,89 ± 0,53	1,21 ± 0,58	1,02 ± 0,62	1,05 ± 0,74
miR-466-5p	0,99 ± 0,86	0,58 ± 0,20	1,08 ± 0,76	0,74 ± 0,57	1,01 ± 0,76	1,36 ± 1,03	1,02 ± 0,81	1,32 ± 1,39
miR-27b-5p	0,90 ± 0,77	0,74 ± 0,33	1,07 ± 0,77	0,66 ± 0,64	0,93 ± 0,52	1,14 ± 0,77	0,72 ± 0,39	0,84 ± 0,60
miR-409-3p	0,84 ± 0,38	0,52 ± 0,27	0,56 ± 0,18	0,74 ± 0,38	0,88 ± 0,28	1,13 ± 0,24	1,12 ± 0,65	1,07 ± 0,36
miR-340-3p	0,74 ± 0,23	0,72 ± 0,14	0,88 ± 0,29	0,70 ± 0,17	0,88 ± 0,15	1,04 ± 0,32	0,98 ± 0,30	1,05 ± 0,40
miR-1941-3p	0,85 ± 0,57	0,77 ± 0,59	0,97 ± 0,68	0,75 ± 0,49	0,87 ± 0,50	1,28 ± 0,85	1,05 ± 0,65	1,19 ± 1,05
miR-125a-3p	0,79 ± 0,30	0,52 ± 0,18	0,59 ± 0,14	0,66 ± 0,26	0,88 ± 0,25	1,33 ± 0,41	1,07 ± 0,39	1,22 ± 0,65
miR-468-3P	0,82 ± 0,47	0,69 ± 0,24	0,93 ± 0,39	0,84 ± 0,41	0,91 ± 0,53	1,22 ± 0,65	0,94 ± 0,51	1,07 ± 0,81
Cerebro								
miR-206	1,07 ± 0,44	1,06 ± 0,46	1,59 ± 1,13	1,41 ± 0,77	1,02 ± 0,50	1,53 ± 1,01	1,11 ± 0,51	1,26 ± 0,65
miR-10a-3p	1,15 ± 0,56	0,89 ± 0,40	1,38 ± 0,98	1,26 ± 0,69	1,12 ± 0,68	1,02 ± 0,76	1,62 ± 1,46	0,95 ± 0,72
miR-543-3p	1,08 ± 0,40	1,19 ± 0,54	1,40 ± 0,76	1,54 ± 0,62	1,01 ± 0,33	1,30 ± 0,77	1,15 ± 0,59	1,05 ± 0,55
miR-466-5p	1,18 ± 0,71	1,52 ± 1,25	1,95 ± 1,97	1,83 ± 1,03	0,95 ± 0,44	1,58 ± 0,87	1,13 ± 0,62	1,39 ± 0,86
miR-27b-5p	1,05 ± 0,32	1,13 ± 0,42	1,49 ± 0,86	1,39 ± 0,51	1,02 ± 0,45	1,27 ± 0,55	1,27 ± 0,56	1,22 ± 0,69
miR-409-3p	1,04 ± 0,29	1,15 ± 0,72	1,35 ± 1,05	1,40 ± 0,73	0,96 ± 0,38	1,33 ± 0,70	1,23 ± 0,55	1,16 ± 0,45
miR-340-3p	1,80 ± 0,39	2,33 ± 1,53	2,61 ± 1,19	2,68 ± 1,21	0,95 ± 0,29	1,13 ± 0,53	1,38 ± 0,37	1,03 ± 0,39
miR-1941-3p	0,27 ± 0,18	0,34 ± 0,19	0,46 ± 0,47	0,44 ± 0,30	1,04 ± 0,57	1,78 ± 1,26	1,16 ± 0,64	1,42 ± 0,84
Músculo esquelético								
miR-206	0,78 ± 0,36	1,14 ± 0,85	1,07 ± 0,78	1,09 ± 0,42	1,01 ± 0,42	0,69 ± 0,68	1,13 ± 0,79	1,10 ± 0,66
miR-10a-3p	0,51 ± 0,12	0,57 ± 0,11	0,81 ± 0,28	0,74 ± 0,23	0,64 ± 0,33	0,74 ± 0,26	0,96 ± 0,80	0,63 ± 0,17
miR-543-3p	0,72 ± 0,42	1,23 ± 0,88	2,21 ± 1,69	1,65 ± 0,84	0,81 ± 0,36	0,45 ± 0,47	0,73 ± 0,66	0,70 ± 0,33
miR-466-5p	0,89 ± 0,98	2,04 ± 2,43	4,53 ± 5,64	1,13 ± 0,86	0,84 ± 0,53	0,31 ± 0,26	0,81 ± 0,76	0,68 ± 0,42
miR-27b-5p	0,73 ± 0,29	1,01 ± 0,78	1,04 ± 0,64	0,91 ± 0,36	0,89 ± 0,31	0,47 ± 0,49	1,05 ± 0,78	0,78 ± 0,48
miR-409-3p	0,69 ± 0,44	1,07 ± 0,82	1,92 ± 1,18	1,47 ± 0,71	0,72 ± 0,29	0,51 ± 0,62	0,94 ± 1,10	0,73 ± 0,52
miR-340-3p	0,58 ± 0,35	0,28 ± 0,35	0,75 ± 0,36	0,26 ± 0,27	0,67 ± 0,28	0,19 ± 0,32	1,10 ± 1,41	0,46 ± 0,74
miR-1941-3p	0,71 ± 0,72	0,68 ± 0,37	1,96 ± 1,81	0,78 ± 0,78	0,61 ± 0,30	0,20 ± 0,26	0,40 ± 0,39	0,4 ± 0,37
miR-125a-3p	0,58 ± 0,26	0,84 ± 0,83	6,33 ± 7,41	0,73 ± 0,67	0,78 ± 0,38	0,26 ± 0,20	0,63 ± 0,61	0,55 ± 0,32
miR-468-3p	0,97 ± 0,65	1,35 ± 1,13	1,66 ± 0,88	1,62 ± 0,80	1,07 ± 0,36	0,57 ± 0,66	1,23 ± 1,35	0,79 ± 0,63

Tabla 4.6 Análisis de c-miRNAs en intestino, hígado, cerebro y musculo esquelético en estado de lipemia postprandial. El estudio fue realizado en ratones tipo natural (WT) y *knockout* para *Dicer1* (KO) dos horas después de ingerir el insulto lipídico (ILA) o control o agua (C). El análisis se realizó mediante RT-qPCR y los datos representan la media y desviación estándar de $\Delta\Delta Ct$.

4.3.5 Análisis de c-miRNAs postprandiales en humano

Con el objeto de validar los c-miRNAs postprandiales mencionados anteriormente en muestras de ratón en humanos, se realizó un estudio piloto con 10 voluntarios humanos de sexos masculinos, jóvenes y sanos para evaluar la expresión de los c-miRNAs en respuesta a la lipemia postprandial. Además, se llevaron a cabo pruebas bioquímicas para determinar los niveles de lípidos en sangre, como por ejemplo TG y colesterol. Como se esperaba, 3 horas después de la intervención dietética, los niveles plasmáticos de TG aumentaron significativamente, pero no así los del colesterol (**Figura 4.6**).

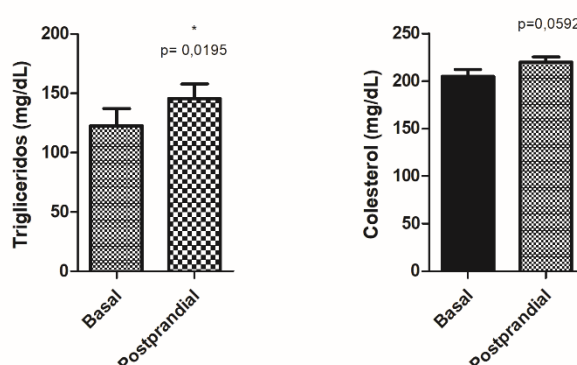


Figura 4.6 Análisis bioquímico de niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol en condiciones basales y postprandiales ($n=10$ sujetos). Los valores expresados como la media \pm SEM. * Indica una diferencia estadística en $p < 0,05$.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que los c-miRNAs pueden ser transportados en diferentes moléculas, incluidas las lipoproteínas de alta densidad, HDL asociadas con las proteínas AGO2, así como por vesículas extracelulares como los exosomas³⁰³. Por ello, se decidió analizar la expresión de 7 c-miRNAs candidatos validados en los experimentos de ratón y que estaban expresados en humanos (miR 206-3p, miR-10a-3p, miR 543-3p, miR 409-3p, miR 27b-5p, miR 340-3p, y miR-125a-3p) en exosomas. En el análisis realizado mediante RT-qPCR no se detectaron en exosomas 4 de los 7 miRNA candidatos (miR-10a-3p, miR 543-3p, miR 340-3p, y miR-125a-3p). Por el contrario, los 3 miRNAs (hsa-miR 206-3p, hsa-miR 409-3p y hsa-miR 27b-5p) que sí se detectaron en exosomas humanos, exhibieron una regulación positiva tras la ingesta de una sobrecarga lipídica (**Figura 4.7**). Dichos resultados demuestran que bajo el estado de lipemia postprandial puede haber un cambio en la expresión de c-miRNAs transportados por vesículas

extracelulares, lo que a su vez confirma que algunos c-miRNAs modulados en ratón debido a la recarga lipídica también se modulan en humanos.

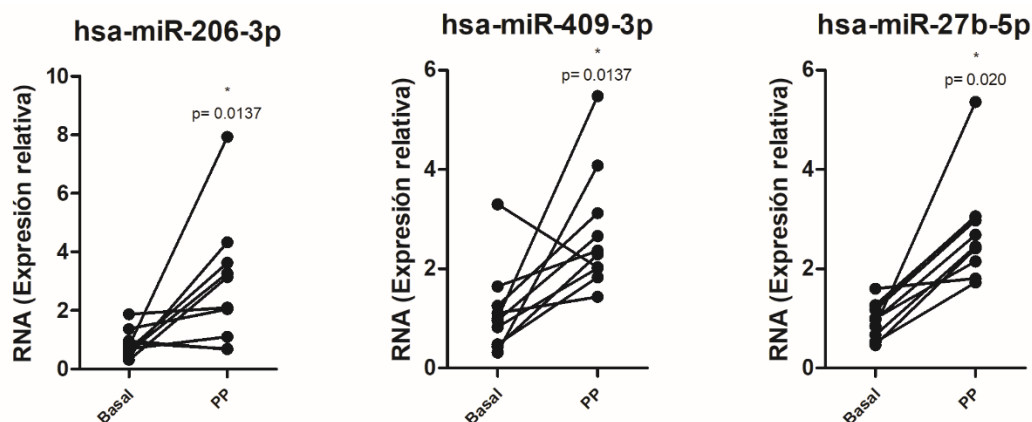


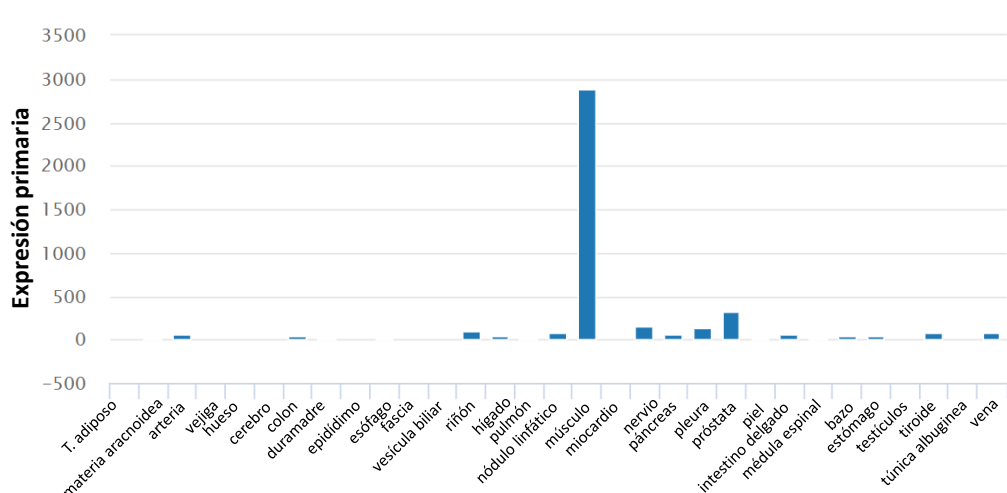
Figura 4.7 c-miRNAs en muestras de exosomas humanos (n=10 sujetos). Valores expresados como la media \pm SEM. * Indica una diferencia estadística en $p < 0.05$. Los grupos experimentales indican: Basal y postprandial (PP).

4.3.6 Análisis bioinformático

Predicción de genes diana de c-miRNAs modulados por la lipemia postprandial

Con el objetivo de determinar los posibles tejidos de origen de los 3 c-miRNAs humanos detectados en exosomas y que mostraron una respuesta postprandial (hsa-miR 206-3p, hsa-miR 409-3p y hsa-miR 27b-5p) se realizó un análisis *in silico*, usándose para ello la base de datos Tissue Atlas³⁰⁴ (Figura 4.8).

A miR-206-3p



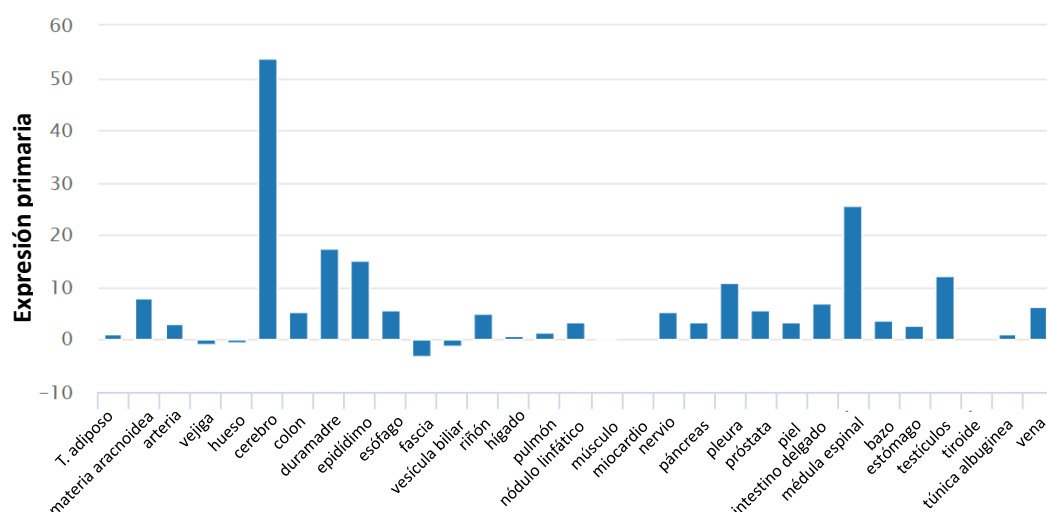
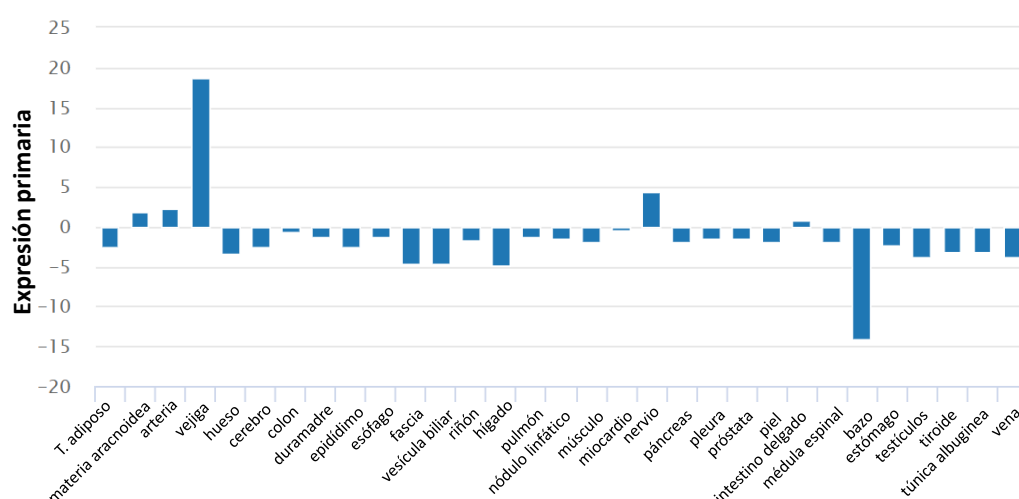
B miR-409-3p**C miR-27b-5p**

Figura 4.8 Nivel de expresión en tejidos de c-miRNAs transportados por exosomas en humanos según la base de datos Tissue Atlas. (A) miR-206-3p, (B) miR-409-3p y (C) miR-27b-5p.

Los resultados reflejaron que el miR-206-3p es un miRNA específico del músculo (**Figura 4.8-A**). Su aumento de expresión en la lipemia postprandial sugiere que se podría liberar de este tejido en respuesta a la ILA, aunque no se observaron cambios significativos en los análisis realizados en ratón. Por su parte, el miR-409-3p es un miRNA “enriquecido” en el cerebro que exhibe una elevada expresión en la glándula pituitaria, siendo también expresado en otras regiones de este tejido. Además, tal y como se describe en la **sección 4.3.4**, se observó que el nivel de miR-409-3p disminuye en el hígado de ratones macho después del ILA, coincidiendo con el bajo nivel de expresión

que reporta esta base de datos (**Figura 4.8-B**). Por último, la base de datos Tissue Atlas mostró que el miR-27b-5p se expresa de forma elevada en la vejiga, así como en ciertos nervios intercostales y en las arterias (**Figura 4.8-C**).

A continuación, se utilizó la base de datos miRWalk con el fin de determinar las potenciales vías de señalización de los c-miRNAs validados tanto en ratones como en humanos ³⁰⁵. Respecto a los c-miRNAs validados en ratón, los resultados obtenidos del análisis de la vía Panther sugirieron la existencia de genes diana implicados en la vía de señalización del factor de crecimiento tipo insulina (IGF)/insulina, del receptor de colecistoquinina (CCKR), de Wnt, de la angiogénesis y de la inflamación (**Figura 4.9-A**). En cuanto a los c-miRNAs postprandiales validados en humanos, sus genes dianas podrían estar implicados en la señalización del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y CCKR (**Figura 4.9-B**). Estos datos sugieren que las posibles dianas de los c-miRNAs postprandiales están involucrados en diferentes procesos metabólicos y no solo en el metabolismo lipídico.

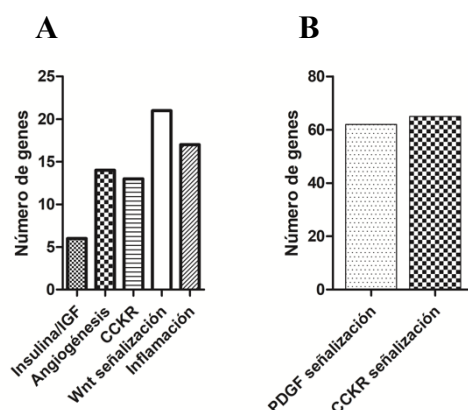
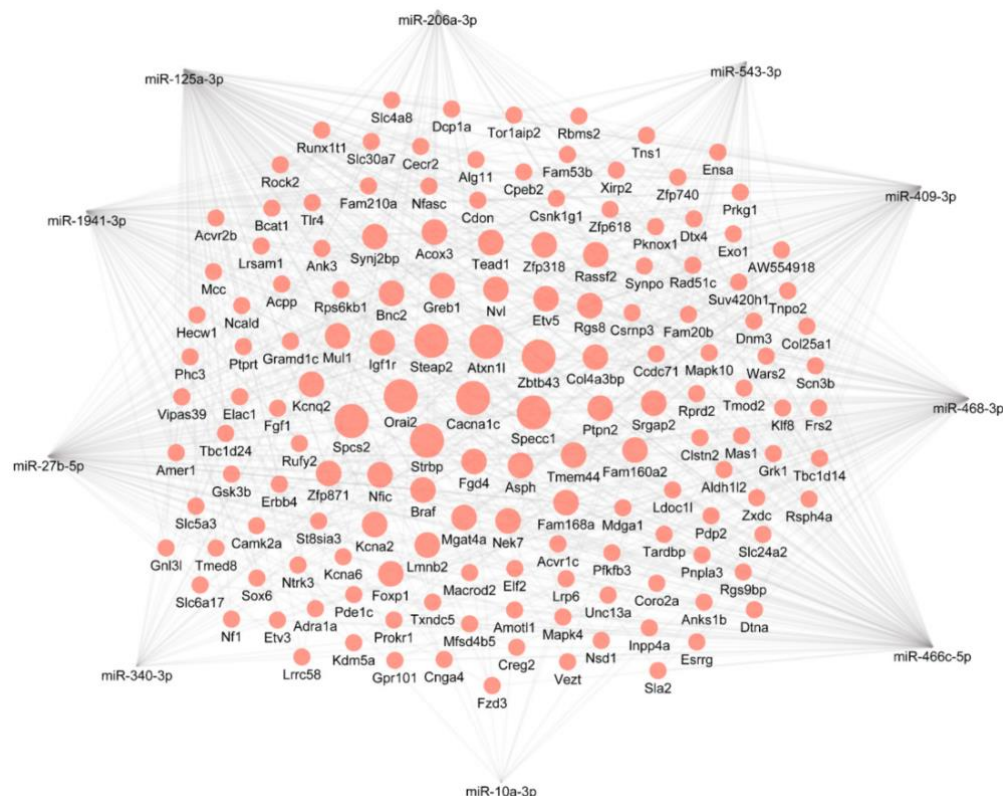


Figura 4.9 Vías de señalización de miRNAs validados en (A) ratón y (B) humanos. Datos obtenidos de vías de señalización Panther utilizando la base de datos miRWalk.

Entre las diversas funciones de un miRNA podemos destacar su capacidad para regular varios genes a la vez. Por ello, en este estudio se realizó la búsqueda de genes diana potencialmente modulados por más de un miRNA, los cuales debían haber sido inducidos por el insulto lipídico tanto en ratones como en humanos. Para ello, se llevó a cabo un análisis de interacción genética en el que se usó genes diana validados de bases de datos que se detallan en la **sección 4.2.10** de Materiales y Métodos. Para los ratones, obtuvimos

una lista única de 152 genes que podrían estar regulados por más de 4 c-miRNAs, entre los cuales los potencialmente más regulados podemos indicar: subunidad alfa1 C de canal regulado por voltaje de calcio (CACNA1C), antígeno espermático con homología de calponina y dominios en espiral 1 (SPECC1), dedo de zinc y dominio BTB que contiene 43 (ZBTB43), proteína de unión a RNA perinuclear espermática (STRBP), metaloreductasa (STEAP2), modulador de calcio activado por liberación de calcio (ORAI2), complejo de peptidasa de señal subunidad 2 (SPCS2), *Ataxin 1 Like* (ATXN1L), receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R), proteína de unión al colágeno tipo IV alfa-3 (COL4A3BP), familia con semejanza de secuencia 160 Miembro A2 (FAM160A2), proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 2 (PTPN2) y *SLIT-ROBO Rho* GTPasa activadora proteína 2 (SRGAP2) (**Figura 4.10-A**). Por su parte, en humanos se observó un total de 42 genes únicos que podrían estar regulados por 3 c-miRNAs, entre estos genes se incluyen: pantotenato quinasa 1 (PANK19), proteína quinasa 10 activada por mitógeno (MAPK10), protooncogen SRC, tirosina quinasa no receptora (SRC), tirosina quinasa neurotrófica, relacionada con el receptor 1 (ROR1), factor de transcripción SOX-5 (SOX5), ubinucleína 2 (UBN2), proteína de dedos de zinc 248 (ZNF248) y POU Clase 2 Homeobox 1 (POU2F1), entre otros (**Figura 4.10-B**).

A



B

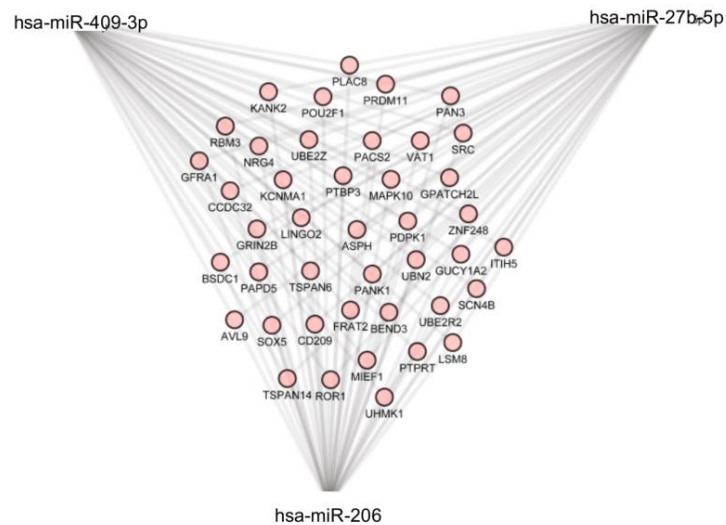


Figura 4.10. Análisis de interacción de genes para predecir genes diana modulados por más de un c-miRNAs que respondieron al insulto lipídico en ratón (A) y humano (B). Los genes dianas de los miRNAs se obtuvieron a través de la base de datos miRWalk v.2.0.

4.4 Discusión

Los resultados mostrados en este estudio reflejan que tras la ingesta de un alto contenido lipídico se generan cambios en la expresión de algunos c-miRNAs. Este hecho, podría ser debido a que alguna de las funciones biológicas de estos c-miRNAs podría estar relacionada con el metabolismo lipídico. En particular, se ha descrito que los c-miRNAs están asociados a proteínas que participan en el metabolismo del colesterol, convirtiéndolos en un objetivo terapéutico para el tratamiento de trastornos cardiometabólicos, incluido la aterosclerosis³⁰⁶.

Como se ha descrito previamente, nuestros resultados indican que el consumo de una dieta rica en contenido graso podría estar induciendo los cambios en la expresión de los c-miRNAs, como se demuestra en la **Tabla 4.2** en donde se puede apreciar que 9 c-miRNAs son modulados por el insulto lipídico (miR-206-3p, miR-10a-3p, miR-543-3p, miR-466b-5p, miR-27b-5p, miR-1198-3p, miR-496a-3p, miR-466c-5p y miR-1941-3p). Este resultado está en consonancia con los datos previamente descritos en un estudio llevado a cabo en células mononucleares de sangre periférica, en el que se describe que las dietas enriquecidas en AG saturados modifican la expresión de los miRNAs³⁰⁷. Por su

parte, otros estudios también han mostrado la expresión específica de RNAs durante el estado postprandial ³⁰⁸. Sin embargo, en comparación con estas investigaciones, hay que destacar que en el presente estudio se analiza por primera vez la identificación de posibles c-miRNAs postprandiales en el miRNome del ratón.

En relación con el metabolismo lipídico, el intestino juega un papel muy importante. Por este motivo, en el presente estudio se ha procedido a la identificación de c-miRNAs secretados por este órgano. Para ello, se emplearon ratones deficientes en *Dicer1*, los cuales se caracterizan por tener un epitelio intestinal desorganizado y presentar otras neoplasias, como un aumento de la inflamación intestinal y una función de barrera intestinal alterada ³⁰⁹. Por otro lado, existen estudios proteómicos que explican el papel de *Dicer1* en el metabolismo de los lípidos intestinales ³⁰⁸, sin embargo se desconoce si el intestino contribuye directamente a la secreción de miRNAs o si esta condición es una consecuencia del fenotipo de ratones deficientes en *Dicer1*. Por ello, se compararon los niveles de miRNAs en condiciones basales entre genotipos control y *Dicer1*, y se observó que la expresión de un total de 6 c-miRNAs cambiaba significativamente (miR-542-3p, miR-10b-3p, miR-1198-3p, miR-10a-3p, miR-543-3p y miR-329-3p), lo que sugería su posible influencia intestinal (**Tabla 4.3**). En relación a estos c-miRNAs, se ha detectado que los genes diana de miR-329-3p, miR-10a-3p y miR-543-3p están relacionados con el metabolismo de lípidos y glucosa ³¹⁰, sin embargo aún se desconoce si el resto de miRNAs están involucrados en el metabolismo de los lípidos o en otras vías metabólicas.

Teniendo en cuenta el análisis general de la modulación de los c-miRNAs en respuesta tanto al ILA, como al genotipo, nuestros resultados reflejaron que 10 c-miRNAs (miR-206-3p, miR-10a-3p, miR-543-3p, miR-466c-5p, miR-27b-5p, miR-409-3p, miR-340-3p, miR-1941-3p, miR-125a-3p y miR-468-3p) mostraron diferencias en su expresión, es decir, eran modulados, como respuesta a una intervención nutricional con alto contenido graso, o bien respondían de forma específica al genotipo *Dicer1*. Entre los c-miRNAs modulados, destaca el miR206-3p por ser del que más información existe en la literatura científica. En primer lugar, este miRNA se caracteriza por ser específico del músculo esquelético ³¹¹, y su sobreexpresión en plasma de ratas se ha asociado con daño muscular ³¹². Recientemente, también se ha descrito una asociación entre miR-206-3p y genes diana implicados en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, tales como la

fosfoproteína 19 regulada por CAMP (ARPP19) y el regulador MDM4 de p53 (MDM4), ambos relacionados con la aterosclerosis diabética. En este mismo estudio, también se observó una regulación positiva entre miR-206-3p y la arteria ilíaca de ratas que padecían aterosclerosis diabética ³¹³. Así mismo, esta regulación positiva puede inhibir la diferenciación de preadipocitos 3T3-L1 a través de las vías de señalización c-Met/PI3K/Akt ³¹⁴, lo que sugiere la participación de miR-206-3p en el desarrollo de la aterosclerosis inducida por la lipemia postprandial. A su vez, miR-206-3p y sus genes diana podrían ser candidatos a biomarcadores para regular el exceso de grasa ³¹⁵. En este sentido, en un estudio llevado a cabo en hepatocitos humanos e hígados de ratones con obesidad dietética se describe que miR-206-3p interactúa con la región 3'UTR de la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 1 (PTPN1) e induce su degradación. La inhibición de la expresión de PTPN1 por el miR-206-3p facilita la señalización de la insulina al promover la fosforilación del receptor de insulina (INSR) y la lipogénesis hepática alterada al inhibir la transcripción del factor 1 de transcripción de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP1C). La modulación simultánea de la lipogénesis y la señalización de la insulina conlleva a la reducción de la producción de lípidos y glucosa por parte del miR-206-3p, convirtiéndolo en un excelente candidato para la terapia de enfermedades metabólicas ³¹⁶. Además de las enfermedades cardiometabólicas, también ha sido relacionado con el daño hepático, siendo considerado por algunos autores como una herramienta terapéutica para el tratamiento de patologías como la hepatosteatosi y la hiperglucemia.

Respecto al resto de los c-miRNAs citados previamente, no existe mucha información en la literatura sobre su relación con el metabolismo humano. Aun así, se ha descrito que la regulación positiva de miR-10a-3p en el hipotálamo tras una exposición a una dieta con alto contenido graso podría estar implicada en la regulación de la leptina-insulina en ratas adultas ³¹⁷. Otro miRNA asociado con la resistencia a la insulina es miR-543, ya que su sobreexpresión reduce los niveles de proteína y mRNAs de la sirtuina-1 desacetilasa dependiente de NAD (SIRT1), lo que induce la resistencia a la insulina en células hepáticas HepG2 ³¹⁸. En cuanto a miR-466b-5p, en ratones sometidos a una dieta rica en contenido lipídico se ha observado su regulación positiva, así como que hace diana en el sustrato receptor de insulina 1 (IRS-1), el cual participa activamente en la patogénesis de la resistencia a la insulina ³¹⁹ y en la enfermedad hepática ³²⁰. Mientras que en otros

estudios se ha mostrado que la sobreexpresión de este miRNA está asociado a infecciones e inflamaciones inducidas por los lipopolisacáridos ³²¹. Por otro lado, tenemos que la expresión de miR-27b aproximadamente se triplica en ratones que han sido sometidos a una dieta alta en grasas (42% de calorías de grasa) debido a su sensibilidad a la hiperlipidemia plasmática ³²². Con base a los estudios citados, se puede intuir que la regulación de la mayoría de los 10 c-miRNAs obtenidos en este estudio es positiva y que además de estar implicados en el metabolismo lipídico también están relacionados con vías del metabolismo glucémico. Por ello, se deberían realizar estudios que incluyan ambos tipos de metabolismos, los cuales están estrechamente relacionados, y en especial cuando se realizan dietas con altos contenido de grasas.

En este estudio el tejido de origen de los c-miRNAs se determinó en condiciones de lipemia postprandial mediante un análisis *in vivo* en los ratones tipo WT y KO *Dicer1*. En condiciones postprandiales, las dietas ricas en grasas pueden modificar, tanto de forma negativa como positiva, la expresión de c-miRNAs implicados en el metabolismo lipídico, independientemente del peso corporal ³²³. A su vez, dicha modificación puede tener un efecto sobre la función biológica de dicho c-miRNA en su tejido diana (tejido adiposo, esquelético, cardíaco, hepático, neuronal y endotelial, entre otros) ³²⁴. A modo de ejemplo, se ha observado que en el intestino los miRNAs están estrechamente involucrados en la homeostasis energética, el metabolismo de los lípidos y el aumento de peso ³²³, por lo que cambios en sus niveles de expresión, podrían tener un efecto sobre las funciones biológicas citadas. En este sentido, en el presente trabajo se evaluó en estado postprandial, el impacto que la ingesta de un alto contenido lipídico tiene sobre la expresión de los 10 c-miRNAs seleccionados en algunos de sus tejidos diana: intestino, hígado, cerebro y músculo esquelético.

En relación al intestino, las dietas ricas en grasas, además de sus efectos perjudiciales sobre las ECV ³²⁵, se asocian con alteraciones del tránsito gastrointestinal, aunque estas alteraciones no estén claramente descritas ³²⁶. Parte de estos efectos podrían estar vinculados a modificaciones en la expresión de los c-miRNAs presentes en este órgano como resultado de una alta ingesta lipídica. Sin embargo, los resultados obtenidos no mostraron cambios en la expresión de los 10 c-miRNAs seleccionados como consecuencia de la ingesta del insulto lipídico en el intestino. Por otro lado, es importante

indicar que en este estudio se ha trabajado con ratones *Dicer1*, específicos para este tejido, en donde el miR-10a-3p, el miR-340-3p y el miR-206-3p exhibieron cambios en su expresión en función del genotipo, no siendo posible confirmar aún si estos cambios responden a un mecanismo de compensación.

En cuanto al hígado y la respuesta de los c-miRNAs al insulto lipídico en este órgano, se observó que la expresión del miR-409a-3p y el miR-125a-3p disminuyeron en machos, mientras que el miR-10a-3p y el miR-125a-3p aumentaron su nivel de expresión. Por otro lado, otras investigaciones han demostrado que algunos de nuestros c-miRNAs validados como el miR-206-3p, el miR-466c-5p y el miR-27b-5p mostraron cambios en su expresión en condiciones postprandiales, aunque en nuestro análisis esta información no fue corroborada tras su validación. Este hecho podría ser debido a que el insulto lipídico se llevó a cabo durante el día del sacrificio y no de forma más prolongada como en las otras investigaciones ³²⁷.

Respecto al cerebro, la expresión de miR-468-3p aumentó en hembras tras la ingesta del insulto lipídico. Curiosamente, la expresión de este c-miRNA en plasma se reprimió dos horas después del ILA, coincidiendo con su aumento en el cerebro. Sin embargo, no se pudo determinar si esta reducción en plasma era compensada con la captación cerebral. Estudios previos llevados a cabo en c-miRNA enriquecidos en el cerebro sugieren su relevancia en el envejecimiento o procesos neurodegenerativos ³²⁸. Además, diversos estudios han evaluado el potencial uso de miRNAs como biomarcadores de enfermedades cerebrales asociadas con malos hábitos alimentarios, como la isquemia cerebral ³²⁹.

Por su parte, el músculo esquelético se caracterizó por ser el tejido en el que se observó un mayor cambio en la expresión de los c-miRNAs analizados, el miR-543-3p, miR-340-3p, miR-466c-5p, miR-27b-5p, miR-1941-3p, miR-125a-3p y miR-468-3p exhibieron una reducción en su expresión tras la ingesta de un alto contenido de grasas, especialmente en ratones hembra. En ratones macho, también se detectó una regulación negativa tras el insulto lipídico en el miR-340-3p. En función del genotipo, el miR-10a-3p, miR-543-3p, miR-409-3p, miR-1941-3p y miR-125a-3p mostraron una regulación positiva en ratones macho, mientras que en las hembras no se reportó ningún cambio.

Por último, cabe destacar que los c-miRNAs validados: miR-10a-3p, miR-27b-5p y miR-409-3p han sido asociados previamente con diferentes tipos de enfermedades, como el cáncer gástrico ³³⁰. Sin embargo, se recomienda precaución ya que la confirmación de cualquier c-miRNA como biomarcador de cualquier enfermedad o tejido específico requiere resultados consistentes en numerosos estudios.

Finalmente, se procedió a validar los resultados obtenidos en ratón en muestras humanas. Además, y debido a la importancia de los exosomas como transportadores de miRNAs asociados a diferentes patologías, se analizó si los c-miRNAs candidatos (miR 206-3p, miR-10a-3p, miR 543-3p, miR 409-3p, miR 27b-5p, miR 340-3p, y miR-125a-3p) de nuestro estudio eran transportados por este tipo de nanovesículas. Los resultados obtenidos a partir de muestras de plasma humano en condiciones postprandiales reflejaron que 3 de los 7 c-miRNAs candidatos (hsa-miR 206-3p, hsa-miR 409-3p y hsa-miR 27b-5p) eran transportados por exosomas. La no detección del resto de c-miRNAs (miR-10a-3p, miR 543-3p, miR 340-3p, y miR-125a-3p) se podría atribuir a que sus niveles eran indetectables, debido quizás a la cantidad de muestra analizada, ya que a excepción de miR-543-3p, existen evidencias de que estos c-miRNAs pueden ser transportados por exosomas según la base de datos de exosomas ³³¹.

A continuación, se analizó el tejido de origen de los tres c-miRNAs candidatos finales (hsa-miR 206-3p, hsa-miR 409-3p y hsa-miR 27b-5p) a través de la base de datos Tissue Atlas. Como se indica en la **Figura 4.8-A**, el miR-206-3p muestra un alto nivel de expresión en músculo. Por ello, este miRNA es considerado como un potencial biomarcador de daño muscular, aunque aún son necesarios más estudios que verifiquen su uso. En cuanto al metabolismo, este es el primero estudio que asocia miR-206-3p con la lipemia postprandial en humanos. Respecto a miR-409-3p (**Figura 4.8-B**), dicho miRNA podría estar asociado al eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, el cual se caracteriza por desempeñar un papel fundamental en el control de la ingesta alimentaria y la obesidad ³³², ya que el control en el consumo de alimentos está influenciado por un sistema de señales fisiológicas y controles conductuales basados en mecanismos de retroalimentación sensorial positiva y negativa que están regulados por un sistema neuroendocrino complejo ³³³. Bajo este contexto, cabe mencionar que recientemente, se ha abordado el posible papel de los c-miRNAs en la ingesta alimentaria ³³⁴. Sin embargo,

que la función de los c-miRNAs, como miR-409-3p, esté involucrada en la ingesta de alimentos necesita de una mayor descripción. Por otro lado, se ha descrito que miR-409 está implicado en vías de señalización del cáncer, como por ejemplo la vía Jak-Stat ³³⁵, así como que se haya desregulado en ciertos trastornos neurológicos ³³⁶. Y en cuanto al miR-27b-5p (**Figura 4.8-C**), encontramos que se expresa mayormente en la vejiga, mientras que en los tejidos asociados al metabolismo de los lípidos como el intestino o el hígado su nivel de expresión es negativo. Aunque en el presente trabajo miR-27b-5p no se estudió en los tejidos revelados por Tissue Atlas, sí que se conoce que este miRNA tiene una función relacionado con varios aspectos del metabolismo lipídico y la biología de los adipocitos ³³⁷. Respecto a la relación de este miRNA y el consumo de dietas con alto contenido en grasa, un estudio llevado a cabo en la línea celular de hepatocitos humanos Huh7 ha demostrado que miR-27b-5p regula la expresión de varios genes clave del metabolismo lipídico, incluidos receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPARG), la glicerol-3-fosfato aciltransferasa 1 mitocondrial (GPAM) y la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), como consecuencia de su sensibilidad a la hiperlipidemia ³²².

Por otro lado, si bien no se realizó una validación *in vivo* de los genes diana indicados en este estudio, sí que se llevó a cabo un análisis *in silico* con el fin de determinar los potenciales genes dianas de los miRNAs validados tanto en modelo ratón (miR-206-3p, miR-10a-3p, miR-543-3p, miR-27b-5p, miR-409-3p, miR-340-3p, miR-125a-3p, miR-466c-5p, miR-468-3p y miR-1941-3p) como en humano (miR-206-3p, miR-409-3p y miR-27b-5p). En relación, a los posibles genes dianas modulados en ratón destacan CACNA1C, SPECC1, ZBTB43, STRBP, STEAP2, ORAI2, SPCS2, ATXN1L, IGF1R, COL4A3BP, FAM160A2, PTPN2 y SRGAP2 como los potencialmente más regulados por los c-miRNAs candidatos. Todos ellos están asociados al metabolismo lipídico. Entre la lista de genes potencialmente modulados por c-miRNAs humanos postprandiales, destacamos PANK1, enzima clave que participa en la síntesis de la coenzima A.

Por último, es importante destacar que los puntos fuertes de nuestro estudio son el uso de diferentes cohortes de ratones para validar la respuesta postprandial de los candidatos, así como el análisis de los niveles tisulares de los c-miRNAs candidatos para determinar el posible objetivo o destino de los c-miRNAs. Además, algunas de las determinaciones

(por ejemplo, distribución tisular de los c-miRNAs modulados) se realizaron en ratones macho y hembras, con el fin de poder observar una potencial influencia del sexo en la función y expresión de los c-miRNAs. De hecho, se detectó un enriquecimiento diferencial dependiente del sexo para ciertos c-miRNAs y tejidos. En este sentido, nuestro estudio aporta nuevas evidencias del efecto del sexo en el papel de los c-miRNA, y a la bien conocida influencia del sexo en el metabolismo de los lípidos sistémicos ³³⁸.

Del mismo modo, deben reconocerse algunas limitaciones del presente estudio. Primero, no se profundizó en el análisis de 4 de los miRNAs validados que se conservan en humanos (miR-450a-2-3p, miR-542-3p, miR-183-3p, miR-130b-5p) y otros detectados en ratones (miR-1198-3p, miR-1982). Ello se debe a que se desconoce si estos miRNAs son relevantes en los tejidos analizados o en la lipemia postprandial, lo cual requeriría una mayor investigación. En segundo lugar, el análisis de los niveles tisulares de c-miRNAs solo puede proporcionar una idea del enriquecimiento o agotamiento de los c-miRNAs seleccionados. En tercer lugar, se demostró que los 4 c-miRNAs no detectados en humanos (miR-10a-3p, miR-543-3p, miR-340-3p y miR-125a-3p) no fueron detectables en los exosomas. No pudiéndose excluir la posibilidad de que estos c-miRNAs puedan ser transportados por otros medios no evaluados aquí (como, por ejemplo, lipoproteínas, Ago2, entre otros), ni tampoco su potencial respuesta a la lipemia postprandial en humanos. Además, en el estudio en humanos no se tomaron muestras a diferentes tiempos durante la respuesta postprandial, lo que ha impedido conocer si los cambios observados en los niveles de c-miRNAs no son lineales, al igual que ocurre con otros biomarcadores plasmáticos que responden a perturbaciones postprandiales ³³⁹. En cuarto lugar, la selección inicial de c-miRNAs se llevó a cabo en un estudio realizado con 20 animales (n=5 por grupo), lo que podría representar una fuente de sesgo potencial sobre los c-miRNAs más modulados diferencialmente. No se descarta la posibilidad de que podrían presentarse más candidatos si se utilizara un mayor número de animales en la fase de selección. En quinto lugar, la selección de los 641 c-miRNAs más abundantes en ratón se basó en los resultados de RT-qPCR, no considerándose otros c-miRNAs menos comunes y descritos en la reciente base de datos miRBase V.22. En este aspecto, un *screening* realizado mediante secuenciación de RNA podría proporcionar más información de c-miRNAs nuevos o menos abundantes. Finalmente, con base a los resultados obtenidos solo se puede teorizar sobre el potencial papel de los c-miRNAs seleccionados como

mediadores de la respuesta molecular a la lipemia postprandial. Para profundizar en sus mecanismos de acción serían necesarios más estudios *in vitro* e *in vivo* que nos permitieran validar experimentalmente la función teórica de cada uno de los c-miRNA postprandiales descritos.

4.5 Conclusión

En conjunto, los resultados obtenidos en este estudio han permitido comprobar la hipótesis de que una dieta rica en contenido lipídico puede modificar la expresión de c-miRNAs. Además, también se verifica que ciertos c-miRNAs están influenciados por la pérdida de *Dicer1* en el intestino, indicando que podrían ser miRNAs específicos de intestino con una función en el metabolismo de los lípidos. En cuanto a su origen, destino y mecanismos de acción precisos, si existen, merecen una investigación más profunda. En este sentido, los datos descritos también muestran que el intestino, el hígado, el cerebro o el músculo esquelético podrían ser la fuente o el objetivo de ciertos c-miRNAs postprandiales.

Finalmente, comprender el papel potencial de los c-miRNAs como mediadores de la respuesta molecular a la lipemia postprandial aún más cuando pueden ser transportados por exosomas puede ayudar a identificar nuevos objetivos para la prevención o el tratamiento de las ECV mediante la modulación terapéutica de la función de los c-miRNAs.

Capítulo III

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de RNAs no codificantes (ncRNAs) transportados por exosomas

Capítulo III La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de RNAs no codificantes (ncRNAs) transportados por exosomas

5.1 Introducción capítulo III

Para mantener un estilo de vida saludable es imprescindible mantener una dieta balanceada y practicar ejercicio físico. Ambos factores desempeñan un papel determinante en la relación salud-enfermedad, como por ejemplo en las enfermedades metabólicas ³⁴⁰. Entre las diferentes dietas descritas podemos destacar la dieta mediterránea (DM) por su reconocido papel protector frente a eventos de tipo cardiovascular y cerebrovascular ³⁴¹. Este factor protector se debe en gran medida a que la DM tiene efectos positivos sobre los factores de riesgo cardiovasculares, tales como el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, los lípidos en sangre, la presión arterial, los marcadores inflamatorios y las moléculas de adhesión ³⁴². A su vez, algunas investigaciones han descrito el efecto positivo de la adherencia a la DM sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca. En esta línea, estudios recientes como el PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) han mostrado que la incidencia de eventos cardiovasculares mayores es menor en personas que han seguido una DM enriquecida con aceite de oliva virgen extra (AOVE) o frutos secos (FS), que en personas que han seguido una dieta baja en grasas (DBG) ³⁴³. Por lo cual, es necesario profundizar y comprender mejor los mecanismos moleculares implicados en los efectos positivos de esta DM enriquecida con AOVE o FS. Entre los mecanismos moleculares involucrados podrían estar factores epigenéticos como la modulación de RNAs no codificantes (ncRNAs) a través de la dieta o ciertos patrones alimentarios. Por ello, es de suma importancia comprender los mecanismos subyacentes de estos factores en la alimentación.

Los RNAs no codificantes largos (lncRNAs) son secuencias de más de 200 pares de bases de longitud entre cuyas funciones destaca su papel como regulador transcripcional. A pesar del gran número de lncRNA descritos, más de 5000, muchas de sus funciones y mecanismos de acción permanecen aún desconocidos. Por otro lado, estas moléculas han sido asociadas con el inicio y la progresión de enfermedades, obteniéndose cada vez más pruebas que demuestran su expresión diferencial en diversas

condiciones patológicas, como la aterosclerosis y el cáncer ³⁴⁴. Debido a su especificidad y a sus patrones de expresión diferencial, así como a sus cualidades ideales para el diagnóstico y la terapia, el análisis de los lncRNAs puede ser útil en el contexto de los estudios clínicos y a su vez, podrían tener una función importante dentro del campo de la nutrición ³⁴⁵.

Por otro lado, los microRNAs (miRNAs) son moléculas de RNA de doble cadena de pequeña longitud (18-22 nucleótidos) que participan en la mayoría de los procesos biológicos. En particular, participan en la regulación de la expresión génica y se ha comprobado que están desregulados en varias enfermedades ³⁴⁶, incluidas las enfermedades cardiovasculares (ECV) ³⁴⁷.

Estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo y por otros grupos de investigación, han mostrado que tanto los lncRNAs como los miRNAs pueden estar modulados por compuestos bioactivos de la dieta ³⁴⁸. Sin embargo, el papel que tienen los exosomas en el transporte de lncRNA y miRNA circulantes (c-miRNA) modulados por la dieta aún se desconoce.

Los exosomas son vesículas extracelulares que pueden ser liberadas activamente por una célula y dirigirse hacia otra célula. Es por ello, que los exosomas tienen un papel relevante en la comunicación intercelular, además de transportar en su interior ácidos nucleicos (mRNAs, lncRNAs y c-miRNAs) ³⁴⁹, proteínas, carbohidratos, enzimas y otros tipos de moléculas ³⁵⁰. Por otro lado, existen estudios que sugieren la posibilidad de modular la secreción de exosomas utilizando componentes alimentarios, lo cual nos podría conllevar al desarrollo de nuevas estrategias dietéticas con potencial terapéutico frente a enfermedades crónicas ³⁵¹. En consecuencia, la modulación de los exosomas podría utilizarse teóricamente para abordar objetivos específicos con importantes repercusiones terapéuticas ³⁵². Bajo este contexto, es importante evaluar el transporte de RNAs en exosomas y su posible modulación mediante diferentes intervenciones nutricionales, como por ejemplo la DM. Es por ello, que el principal objetivo de esta investigación fue identificar aquellos ncRNAs (lncRNAs y c-miRNAs) transportados por exosomas en sujetos sanos que consumieron una DM suplementada con AOVE y FS durante un periodo prolongado de un año, con el fin de evaluar un posible efecto en la modulación de los ncRNAs debido a la suplementación dietética.

5.2 Materiales y Métodos

5.2.1 Estudio de la población e intervención dietética

La población de estudio de esta investigación pertenece a una sub-cohorte del estudio PREDIMED ³⁵³, identificado con registro SRCTN35739639 del Hospital de Sant Joan de Reus (Reus, Tarragona, España). Los participantes fueron hombres entre 55 y 80 años y mujeres entre 60 y 80 años. El diseño experimental incluyó tres grupos intervenidos a diferentes dietas: un primer grupo, grupo control, que recibió una dieta baja en grasa (DBG), un segundo grupo que se alimentó con una DM enriquecida con AOVE (DM+AOVE) y finalmente, un tercer grupo que recibió una DM complementada con una mezcla de frutos secos (DM+FS). Aquellos participantes que compartían la misma vivienda fueron asignados al mismo grupo de intervención. En este experimento, todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito. El protocolo y los procedimientos del estudio se aprobaron de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

Con el fin de obtener resultados más objetivos, en la presente investigación se tuvieron en cuenta algunos criterios de exclusión. En concreto, se excluyeron aquellos sujetos que presentaron diabetes tipo 2 (DT2), tanto antes como durante el seguimiento del estudio, así como aquellas personas que padecían incidentes de ECV o que estuvieran fuera del rango de IMC de 25,35. También, se excluyeron aquellos sujetos de los que se carecían muestras de sangre durante el año de seguimiento. En total se reclutaron 877 participantes de la unidad de Nutrición del Hospital de Sant Joan de Reus, de los cuales solo 372 cumplían los criterios de selección, escogiéndose al azar 150 participantes considerando el 50% de la distribución de género. La adherencia a la dieta se evaluó mediante un examen validado de 14 elementos de adherencia a la DM (MEDAS) ³⁵⁴. Dicho examen fue administrado repetidamente por dietistas entrenados al inicio de la dieta y anualmente durante el seguimiento mediante una entrevista personal. El tiempo que se estableció para la dieta fue de un año, debido a que los cambios menores en el patrón dietético generalmente requieren largos períodos de tiempo para ejercer un efecto biológico y a que los estudios previos en humanos sobre c-miRNAs e intervenciones dietéticas por lo general pueden tardar varios meses ^{348,355,356}. El diagrama de flujo de los participantes del estudio se muestra en la **Figura 5.1**.

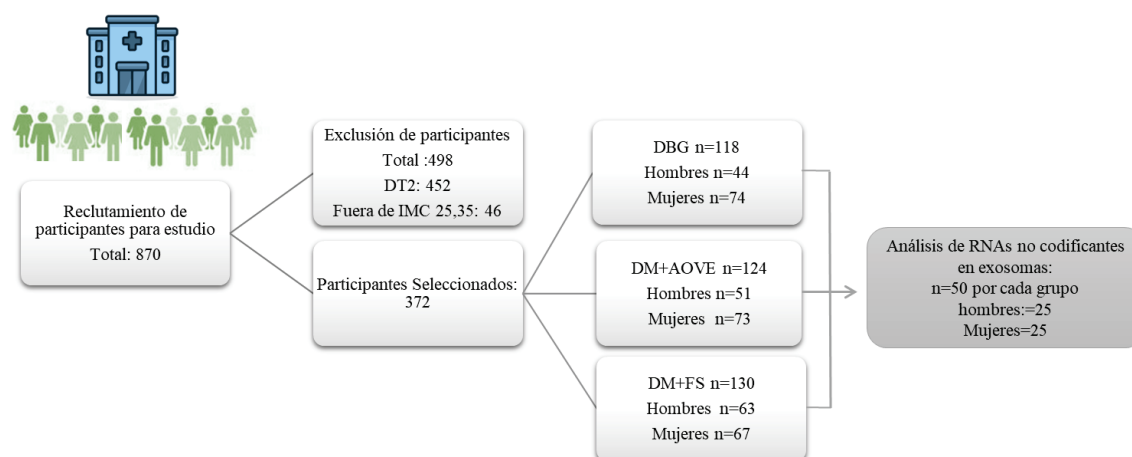


Figura 5.1 Diagrama de flujo de la población de estudio. DT2: diabetes tipo 2, IMC: índice de masa corporal, DBG:dieta baja en gras, DM+AOVE: dieta mediterranea suplementada con aceite de oliva virgen extra, DM+FS: dieta mediterranea suplementada con frutos secos.

5.2.2 Aislamiento de Exosomas y RNA

Primero se aislaron los exosomas a partir de 380 μ L de plasma usando el kit miRCURY específico de biofluidos (suero/plasma) (Qiagen, Dinamarca). El cDNA se sintetizó usando miScript II Reverse Transcription kits (Qiagen, Dinamarca) siguiendo el protocolo del fabricante. Como control interno, agregamos 1 μ L de RNA *spike-in* kits (Qiagen, Dinamarca) en cada una de las muestras.

5.2.3 Screening de lncRNAs

Se seleccionaron 10 muestras de forma aleatoria para realizar un ensayo mediante Arraystar Human LncRNA Microarray V4.0 (Arraystar Inc., Rockville, MD, EE. UU.). Este análisis solo incluyó mujeres después de un año de la intervención dietética, es decir, a tiempo final (DBG, n=4; DM+AOVE, n= 3; DM+FS, n= 3). Cada transcripción está representada por una sonda específica de unión de exón o empalme que identifica de forma única y precisa cada transcripción individual. En la matriz se imprimieron sondas positivas para los genes constitutivos (conocidos en inglés como *housekeeping*) y sondas negativas para el control de calidad de la hibridación. En cuanto a la normalización de los datos primarios y el filtrado de baja intensidad, estos se normalizaron usando el método de cuantiles mediante el programa informático GeneSpring GX v12.1 (Agilent Technologies), y se filtraron los lncRNAs de baja intensidad (al menos 3 de cada 10 muestras tienen indicadores en los niveles presentes o

mínimos). Se consideraron lncRNAs expresados diferencialmente aquellos que pasaron el filtro Volcano Plot con un *fold change* (o veces que más se expresa) ≥ 2.0 , ajustado $p \leq 0,05$.

5.2.4 Validación de lncRNAs

La validación de los lncRNAs se realizó en todos los grupos experimentales tanto al inicio como al final de la intervención dietética (DBG, n=50; DM+AOVE, n=50; DM+FS, n=50 y dividido por sexo). Para el diseño de los oligos se usaron las bases de datos de transcriptomas públicas con mayor veracidad: Refseq, UCSC knowngenes, GENECODE, Ensembl, lincRNAdb, RNAdb, etc. Se llevaron a cabo análisis individuales de cada uno de los oligos diseñados, teniendo en cuenta que presentaran niveles de $Ct < 38$, no amplificaran en el mismo nivel de Ct que el control negativo o tuviesen una temperatura de hibridación igual o menor a 1,1. La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR) se realizó utilizando el FastStart SYBR Green Master (Barcelona, España) en un termociclador de 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). El nivel de expresión relativo de cada lncRNA se calculó por el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ utilizando cel-miR-39-3p y cel-miR-38-5p como genes de referencia para la normalización de los datos.

5.2.5 Screening de mRNA

El Arraystar Human LncRNA Microarray V4.0 utilizado para la detección de lncRNAs también incluía una detección completa de mRNAs de codificación de proteínas, además del catálogo UniProt (Universal Protein Resource). Para este análisis se utilizaron las mismas muestras empleadas en el análisis de lncRNAs (sección 5.2.3), al igual que las mismas intensidades de la señal primaria y la normalización de los datos.

5.2.6 Screening de c-miRNAs

Este análisis se llevó a cabo en 30 muestras tomadas al azar (DBG, n= 10; DM+AOVE, n= 10; DM+FS) recolectadas a tiempo final, es decir, después de un año de intervención dietética. Debido a la baja detección de c-miRNAs mediante pruebas de secuenciación, decidimos hacer el *screening* de los c-miRNAs a través de un análisis *in-silico*. Para ello se seleccionaron un total de 87 c-miRNAs transportados por exosomas de tres bases de

datos: Exocarta, Vesiclepedia y EVpedia. Los oligos de c-miRNAs seleccionados fueron liofilizados en placas de 384 pocillos (Isogen LifeSciences, Utrecht, Holanda). La RT-qPCR se realizó utilizando el FastStart SYBR Green Master (Barcelona, España) en un termociclador de 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Los valores de $Ct < 38$ fueron aceptados como válidos. El nivel de expresión relativo de cada c-miRNA se determinó normalizando los datos con el cel-miR-39-3p, cel-miR-38-5p y UniSp2. La expresión de los c-miRNAs se calculó utilizando el software de análisis GenEx Pro (MuldtiD Analyses).

5.2.7 Validación de c-miRNAs

Se realizaron análisis individuales de c-miRNAs al inicio y al final de la intervención dietética para todos los grupos, empleándose para ello los mismos sujetos de la validación de los lncRNAs (**sección 5.2.4**). Al igual que en el *screening*, este análisis se realizó por RT-qPCR utilizando oligos de c-miRNAs específicos (Isogen LifeSciences, Utrecht, Países Bajos) en un termociclador de 7900HT (Applied Biosystems). Se consideró que el valor de Ct de 38 era el límite de detección. La expresión relativa de los genes seleccionados se calculó por el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ utilizando cel-miR-39-3p como gen de referencia para la normalización de los datos.

5.2.8 Análisis estadístico

Para identificar los lncRNAs con mayor expresión diferencial se realizó un filtrado comparando los grupos experimentales DM+AOVE y DM+FS con el grupo control DBG, usando para ello la herramienta de Volcano plot. El umbral se estableció en *fold change* $\geq 2,0$ y el valor $p < 0,05$. El índice de detección de errores (conocido por sus siglas en inglés FDR) se ajustó a partir de todos los valores p , por el método de Benjamini-Hochberg para las correcciones de las pruebas múltiples. La comparación de los niveles de expresión de c-miRNAs entre todos los grupos se evaluó mediante un análisis de varianza unidireccional (ANOVA), seguido de la prueba post hoc de Tukey-Kramer para todas las comparaciones por pares en el punto de tiempo final. Para la validación de los c-miRNAs se realizaron pruebas de *t-test* pareado, que compara entre los valores de tiempo final de intervención dietética (1 año) frente a los tiempos iniciales en todos los grupos, en donde $p < 0,05$ se consideró estadísticamente

significativo. Por otro lado, también se realizó un análisis de varianza de diseño mixto (ANOVA) en el que se ajustaron los datos obtenidos de $\Delta\Delta Ct$. Se analizaron los efectos de interacción de los factores de tiempo y tratamiento en las mediciones repetidas de $\Delta\Delta Ct$, estableciendo el tiempo como la variable dentro de los sujetos. Los valores p obtenidos se ajustaron usando la corrección de FDR. Los cálculos se realizaron utilizando el software de programación estática R v.3.6.1.

5.2.9 Análisis bioinformático

Análisis de ontología genética (conocido por sus siglas en inglés GO) de los genes de mRNA. El análisis GO es un análisis funcional que asocia los mRNA expresados diferencialmente con las categorías GO. Las categorías GO se derivan del sitio web de ontología genética ³⁵⁷, que comprende tres redes estructuradas de términos definidos que describen los atributos del producto génico. Los valores p denotan la importancia del enriquecimiento del término GO en la lista de mRNA expresados diferencialmente.

Predicción y análisis de los genes diana de los c-miRNAs de expresión diferencial. Los genes diana de los c-miRNAs de expresión diferencial se obtuvieron mediante miRNet ³⁵⁸, una aplicación web que integra resultados de bases de datos de alta calidad de c-miRNAs humanos y diana validados experimentalmente (TarBase, miRTarBase y miRecords). Las redes de interacción c-miRNAs-genes se generaron a partir de la interfaz de usuario de miRNet, restringiendo la red a los objetivos que interactúan simultáneamente con al menos dos c-miRNAs. Posteriormente, se utilizó el software Cytoscape (versión 3.7.2) ³⁵⁹ para construir redes de interacción proteína-proteína (conocida por sus siglas en inglés, PPI) de genes diana utilizando los datos de interacción disponibles en la base de datos STRING ³⁶⁰, y también para destacar los genes *hub* (genes con alta correlación en los módulos candidatos) en cada red analizando su grado de conectividad.

Análisis de enriquecimiento vías de señalización génica. El programa en línea, la Base de Datos para Anotación, Visualización y Descubrimiento Integrado (DAVID) ³⁶¹, se utilizó para realizar el análisis de enriquecimiento de vías de la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kyoto (KEGG) para los 30 principales genes centrales identificados

incluidos en cada una de las redes de PPI obtenidas. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

5.3 Resultados

5.3.1 Screening de lncRNAs circulantes

En primer lugar, se realizó un *screening* de lncRNAs transportados por exosomas circulantes en mujeres sometidas a las diferentes intervenciones dietéticas (DM+AOVE, DM+FS y DBG). Para este estudio se consideró una expresión global de 40.173 lncRNA humanos. En cuanto a los resultados de DM+AOVE tras un año de intervención dietética, los datos revelaron que un total de 413 lncRNAs mostraron una expresión diferencial ($FDR < 0,05$), de los cuales 118 aumentaron su nivel de expresión mientras que 295 la disminuyeron (**Figura 5.2**).

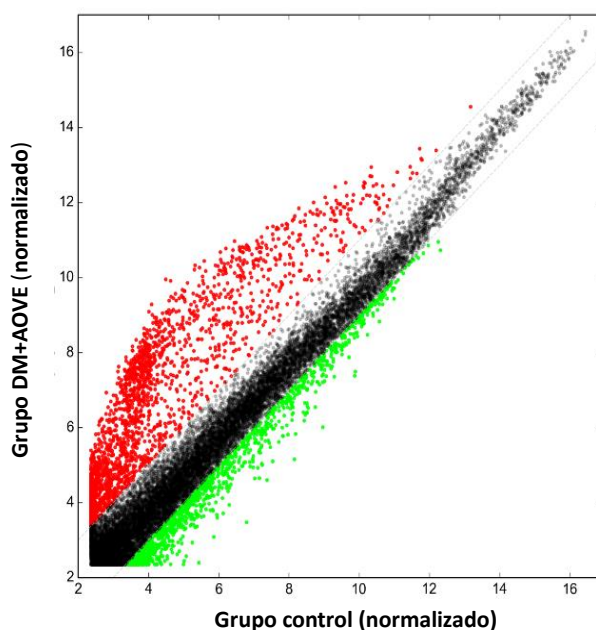


Figura 5.2 lncRNAs transportados en exosomas modulados por una dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva extra virgen (DM+AOVE). Se muestran los valores obtenidos tras el análisis estadístico de la comparación entre el sujeto que consume DM+AOVE y su control tras un año de tratamiento. Datos en rojo: lncRNAs que subieron su expresión (2203); datos en verde: lncRNAs que disminuyeron su expresión (1237); datos en gris: lncRNAs que no cambiaron su expresión (15855).

Como se observa en la **Figura 5.3**, el análisis de detección general también reveló que tras un año de la intervención dietética DM+FS un total de 476 lncRNAs cambiaron su

nivel de expresión ($FDR < 0,05$), de los cuales 175 aumentaron y 301 disminuyeron. Las listas completas de la regulación de estos lncRNAs y su regulación en los grupos experimentales de DM+AOVE y DM+FS en comparación con el grupo control de DBG, están en las **Tablas complementarias 5.1-5.2**.

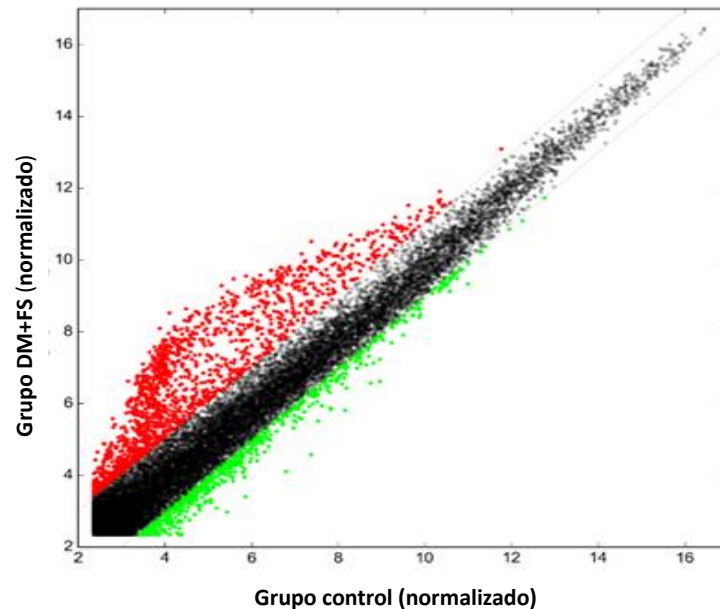


Figura 5.3 lncRNAs transportados en exosomas modulados por una dieta mediterránea suplementada con una mezcla de frutos (DM+FS). Valores obtenidos tras el análisis estadístico y la comparación entre el sujeto que consume DM+FS y su control tras un año de tratamiento. Datos en rojo: lncRNAs que subieron su expresión (1567); datos en verde: lncRNAs que disminuyeron su expresión (682); datos en gris: lncRNAs que no cambiaron su expresión (17046).

5.3.2 Validación de lncRNAs circulantes

Tras el *screening* inicial, se procedió a llevar a cabo la validación de los resultados mediante RT-qPCR. Para esta validación se seleccionaron aquellos lncRNAs que habían mostrado un mayor cambio de expresión. De los 80 lncRNAs seleccionados, un total de 10 reportaron un cambio en su expresión en al menos uno de los grupos experimentales, los cuales a su vez presentaron altos niveles de expresión. Como se muestra en la **Figura 5.4**, no se observaron cambios de expresión en los lncRNAs pertenecientes al grupo de DBG. En cuanto a la DM+AOVE los lncRNAs CAGNA1G, CTD-2316B1.2, RP11-281015.4 y el LINC01430 aumentaron su nivel de expresión. Respecto al grupo DM+FS, es importante destacar que fue el grupo donde se percibió un mayor cambio de

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de ncRNAs transportados por exosomas

expresión en todos los lncRNAs validados a excepción de CAGNA1G. A su vez, los resultados mostraron que dentro de cada grupo podemos observar subgrupos en función del sexo. Es por ello, que se procedió a separar los resultados de hombres y mujeres con el objetivo de verificar nuevamente los datos. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 5.1**, a partir de la cual podemos concluir que los hombres exhibieron un mayor cambio de expresión de los lncRNAs en comparación con las mujeres.

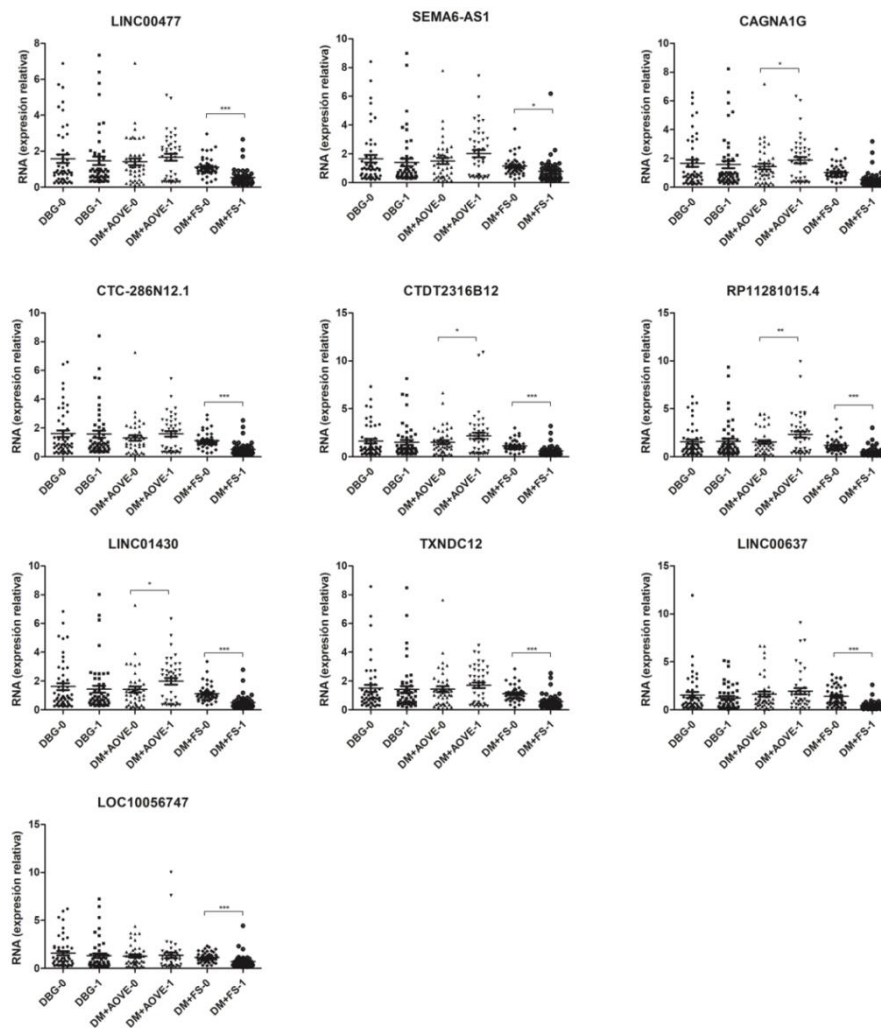


Figura 5.4 Análisis pareado en el cambio de expresión de lncRNAs transportados por exosomas en los grupos experimentales después de un año. DBG (n= 50), DM+AOVE (n= 45), y DM+FS (n= 44). Los datos se muestran como media \pm SEM. Se consideran estadísticamente significativos los valores de $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$ comparando los niveles de expresión de los c-miRNAs al inicio y al final de la intervención dietética. DBG: dieta baja en grasa; DM+AOVE: dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva virgen extra; DM+FS: dieta mediterránea con suplementación de frutos secos. (0) tiempo a nivel basal, (1) tiempo de 1 año después de la intervención dietética.

Tabla 5.1 Análisis de validación de lncRNAs por sexo

LncRNA	Hombres (p-valor)			Mujeres (p-valor)		
	DBG	DM-AOVE	DM+FS	DBG	DM-AOVE	DM+FS
LINC00477	0,0172	0,0004	< 0,0001	0,5855	0,0897	0,0011
SEMA6-AS1	0,0019	< 0,0001	0,2862	0,3741	0,0610	0,0070
CACNA1G	0,0572	0,0006	< 0,0001	0,2305	0,1376	0,2041
CTC-286N12.1	0,0240	0,0005	< 0,0001	0,2829	0,1261	0,0008
CTD-2316B1.2	0,0102	0,0002	< 0,0001	0,4797	0,1549	0,0095
RP11-281015.4	0,1200	0,0005	< 0,0001	0,3011	0,9270	0,0073
LINC01430	0,0085	0,0001	< 0,0001	0,7097	0,3422	0,0025
TXNDC12	0,2186	0,0003	< 0,0001	0,4064	0,2470	0,0022
LINC00637	0,1818	0,8292	0,0001	0,1680	0,6102	0,0007
LOC100506747	0,9703	0,5769	< 0,0001	0,7908	0,0904	0,1479

Expresión de lncRNAs después de un año de DGB (n=25 hombres; 25 mujeres), DM+AOVE (n=21 hombres; 24 mujeres), y DM+FS (n=22 hombres; 22 mujeres). El análisis se realizó mediante RT-qPCR. Los datos estadísticos se obtuvieron mediante *t-test* pareado entre los datos obtenidos después de 1 año de intervención vs tiempo basal, considerando resultados estadísticamente significativos * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. DBG: dieta baja en grasa; DM+AOVE: dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva virgen extra; DM+FS: dieta mediterránea con suplementación de frutos secos.

5.3.3 Screening de mRNAs circulantes

Aunque nuestro estudio está centrado en ncRNAs, el análisis Arraystar Human también nos sirvió para detectar mRNAs circulantes transportados en exosomas, en las mismas muestras en las que se realizó el análisis de lncRNAs. Los resultados revelaron una detección completa de 20.730 mRNAs con un total de 188 mRNAs expresados de forma diferencial (FDR < 0,05), de los cuales 60 estaban regulados de forma positiva y 128 de forma negativa después de seguir una DM-AOVE (**Figura 5.5-A**). En el caso de DM+FS, se expresó diferencialmente un total de 235 mRNAs (FDR < 0,05), de los cuales 92 aumentaron su expresión y 143 la disminuyeron (**Figura 5.5-B**). Las listas completas de los mRNAs sobreexpresados o reprimidos se muestran en las **Tablas complementarias 5.3-5.4**.

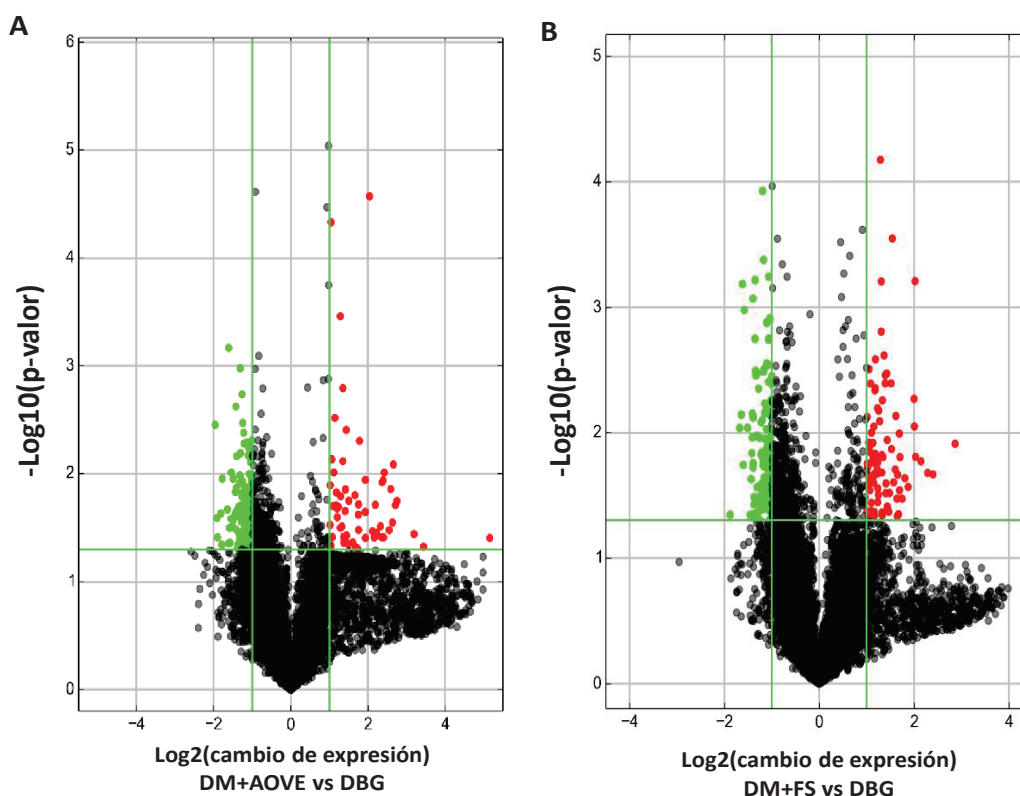


Figura 5.5 *Screening* de los mRNAs circulantes transportados en exosomas después de un año de (A) dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva extra virgen (DM+AOVE) en comparación con una dieta baja en grasas (DBG). Datos en rojo: mRNAs que subieron su expresión (60); datos en verde: mRNAs que disminuyeron su expresión (128); datos en gris: mRNAs que no cambiaron su expresión (11246) o (B) una mezcla de frutos secos (DM+FS) en comparación con una dieta baja en grasas (DBG). Datos en rojo: mRNAs que subieron su expresión (92); datos en verde: mRNAs que disminuyeron su expresión (143); datos en gris: mRNAs que no cambiaron su expresión (11199).

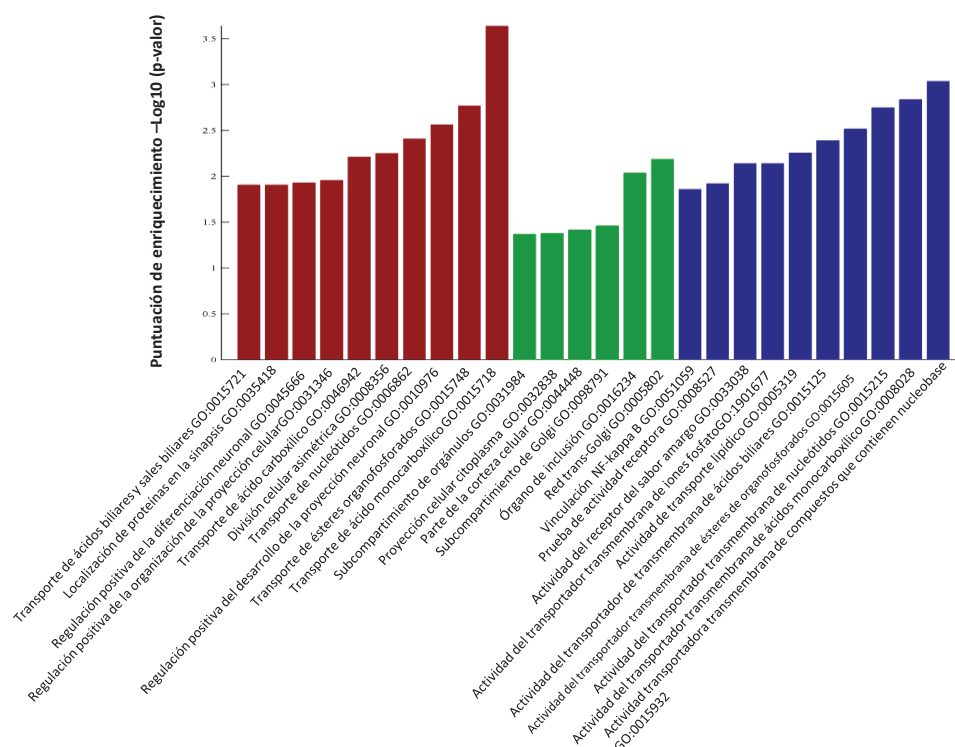
5.3.4 Análisis bioinformático de posibles vías de señalización

Los genes correspondientes a los mRNA expresados diferencialmente (DEG) e identificados entre los grupos se clasificaron en función de su objetivo. Los principales términos de GO enriquecidos relacionados con los procesos biológicos relativos a los DEG regulados de forma negativa en el grupo DM+AOVE en comparación con el grupo DBG fueron el transporte de ácido monocarboxílico, el transporte de éster de organofosfato y la regulación positiva del desarrollo de la proyección de las neuronas. En cuanto a la función molecular, los términos más importantes, es decir, los que mostraron una significación estadística, fueron la actividad de transporte transmembrana de los compuestos que contienen nucleobase, el ácido monocarboxílico y los

nucleótidos. Por último, los términos GO relacionados con el componente celular incluyeron, entre otros, la red trans-Golgi, el cuerpo de inclusión y el subcomponente Golgi (**Figura 5.6-A**).

Los principales términos de GO enriquecido relacionados con los procesos biológicos relativos a los DEG regulados de forma positiva en el grupo de DM+AOVE cuando se compararon con el grupo de DBG fueron la vía de señalización nodal, la regulación negativa de la vía de señalización de los receptores hormonales esteroides intracelulares y la determinación de la simetría izquierda/derecha. En cuanto a la función molecular, estaban relacionados principalmente con el DNA y la unión de *Mothers Against Decapaplegic homolog* (proteínas SMAD). Respecto a los componentes celulares, encontramos vías relacionadas con el complejo de factores de transcripción y la incisión de Schmidt-Lanterman (**Figura 5.6-B**).

A



B

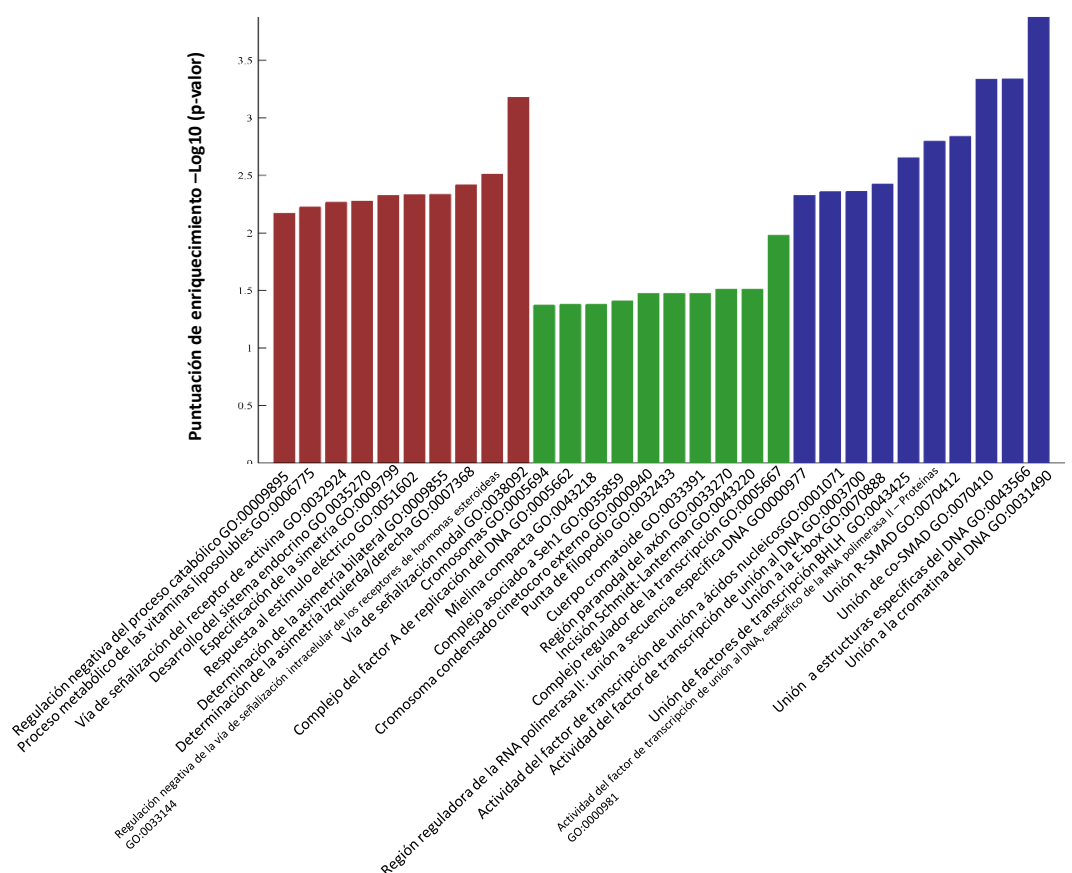
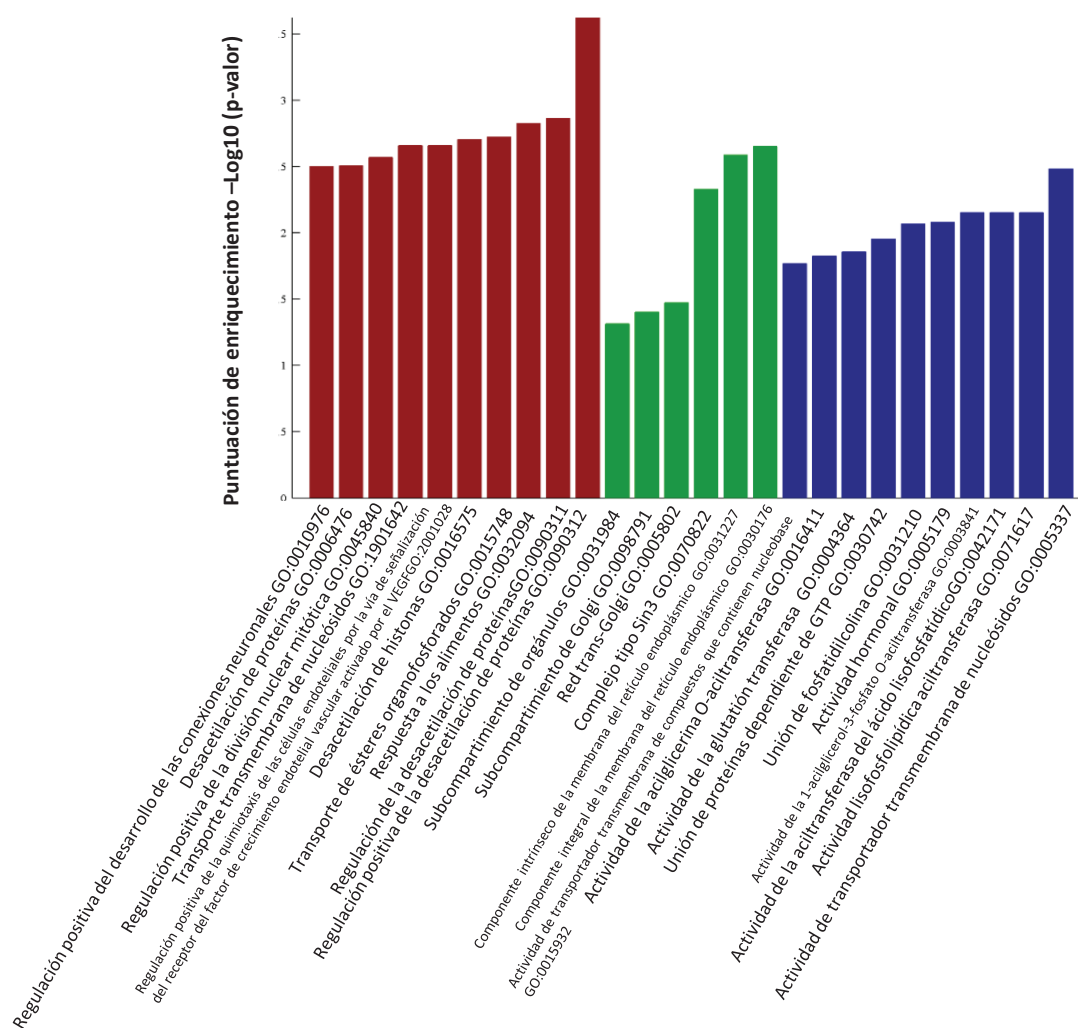


Figura 5.6. Resultados de enriquecimiento de ontología genética para los mRNA expresados de forma diferencial en el grupo de dieta Mediterránea con suplementación de aceite de oliva virgen extra (MD+AOVE) en comparación con la dieta baja en grasa (DBG). (A) Regulación negativa, *down regulated* (B) regulación positiva, *up regulated*. Barras en rojo: procesos biológicos; barras en verde: componente celular; barras en azul: función molecular.

Los principales términos de GO enriquecido relacionados con los procesos biológicos relativos a los DEG regulados a la baja en el grupo DM+FS cuando se comparan con el grupo DBG fueron la regulación de la desacetilación de proteínas, la respuesta a los alimentos y el transporte de ésteres de organofosfatos. En cuanto a la función molecular, encontramos actividad de transporte transmembrana de nucleósidos, actividad de la aciltransferasa de lisofosfolípidos y actividad de la aciltransferasa del ácido lisofosfatídico. Por último, en lo que respecta al compartimento celular, observamos genes relacionados con el componente integral e intrínseco del retículo endoplasmático, el complejo de tipo Sin3 y la red trans-Golgi (**Figura 5.7-A**).

Los principales términos de GO enriquecido relacionados con los procesos biológicos relativos a los DEG con regulación positiva en el grupo DM+FS cuando se comparan con el grupo DBG fueron la respuesta de defensa, la producción de citoquinas de células T alfa-beta CD4-positivas y la activación celular. En el campo de la función molecular, encontramos procesos relacionados con el RNA de cadena doble o simple y la unión de ácidos grasos de cadena larga. Por último, en el análisis del compartimento celular observamos principalmente procesos relacionados con la endocitosis y la fagocitosis (Figura 5.7-B).

A



B

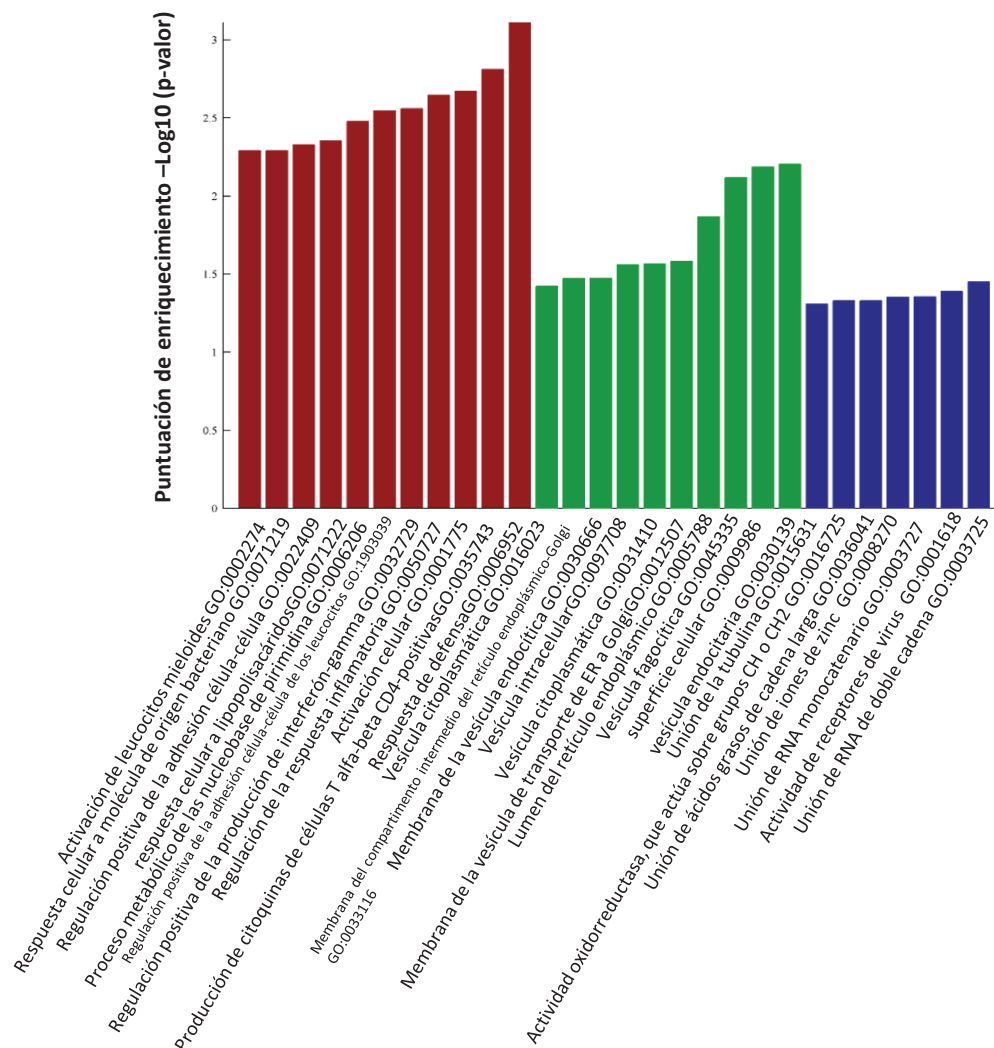


Figura 5.7 Resultados de enriquecimiento de ontología genética para los mRNA expresados de forma diferencial en el grupo de dieta mediterránea con suplementación de frutos secos (MD+FS) en comparación con él la dieta baja en grasa (DBG). (A) Regulación negativa, *down regulated* (B) regulación positiva, *up regulated*. Barras en rojo: procesos biológicos; barras en verde: componente celular; barras en azul: función molecular.

5.3.5 Screening de c-miRNAs

La selección de los candidatos de los c-miRNAs se realizó mediante un análisis *in silico* utilizando como recurso las bases de datos que mejor describen los c-miRNAs transportados en vesículas extracelulares: Vesiclepedia³⁶², ExoCarta³⁶³, y EVpedia³⁶⁴ con 684, 1364 y 624 c-miRNAs transportados en vesículas extracelulares reportados,

respectivamente. Para ello realizamos un filtro, basado en seleccionar los c-miRNAs que eran comunes para todas las bases de datos citadas, el cual nos ofreció un total de 157 c-miRNAs. Para simplificar aún más la búsqueda, ésta se centró únicamente en los c-miRNAs humanos y en los obtenidos mediante RT-qPCR y secuenciación para ExoCarta, Vesiclepedia y de EVpedia cuya expresión fuera superior a la media de todos los experimentos (>43 recuentos), lo que dio como resultado 60 c-miRNAs comunes (**Figura 5.8**). Además de los 60 c-miRNAs comunes, se seleccionaron los tres c-miRNAs comunes entre Vesiclepedia y EVpedia y completamos la lista con los c-miRNAs comunes entre ExoCarta y EVpedia. En total se evaluaron 87 c-miRNAs en exosomas circulantes mediante RT-qPCR. No se registró señal para los 3 c-miRNAs comunes entre Vesiclepedia y EVpedia. De los 84 restantes, 26 c-miRNAs se expresaron de manera diferencial entre todos los grupos experimentales (**Tabla 5.2**).

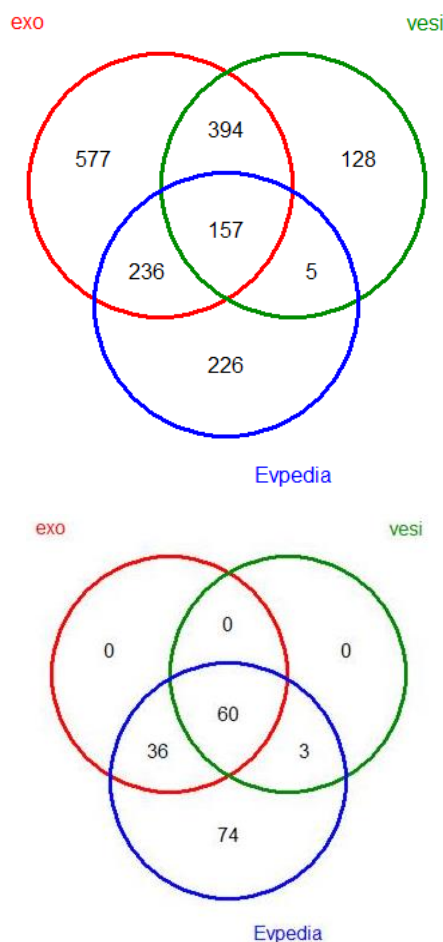


Figura 5.8 Selección de c-miRNAs para screening mediante la filtración de bases de datos Vesiclepedia, ExoCarta y EVpedia.

Tabla 5.2. c-miRNAs diferencialmente expresados en todos los grupos de experimentación.

c-miRNA	p-valor	c-miRNA	p-valor
hsa-miR-215-5p	0,0000043	hsa-miR-1224-5p	0,0043792
hsa-miR-10a-5p	0,0000048	hsa-miR-381-3p	0,0050252
hsa-miR-185-5p	0,0000327	hsa-miR-151a-3p	0,0062624
hsa-miR-21-5p	0,0000417	hsa-miR-1246	0,0070928
hsa-miR-210-3p	0,0000541	hsa-miR-17-5p	0,0071457
hsa-miR-34b-5p	0,0001966	hsa-miR-23a-3p	0,0088282
hsa-miR-29c-3p	0,0002434	hsa-miR-222-3p	0,0097334
hsa-miR-106a-5p	0,0002576	hsa-miR-200c-3p	0,0148179
hsa-miR-107	0,0005885	hsa-miR-320b	0,0158041
hsa-miR-20b-5p	0,0007572	hsa-miR-193b-3p	0,0162101
hsa-miR-15a-5p	0,0015404	hsa-miR-22-3p	0,0172968
hsa-miR-20a-5p	0,0022023	hsa-miR-125a-3p	0,0184523
hsa-miR-103a-3p	0,0036843	hsa-miR-28-5p	0,0188387

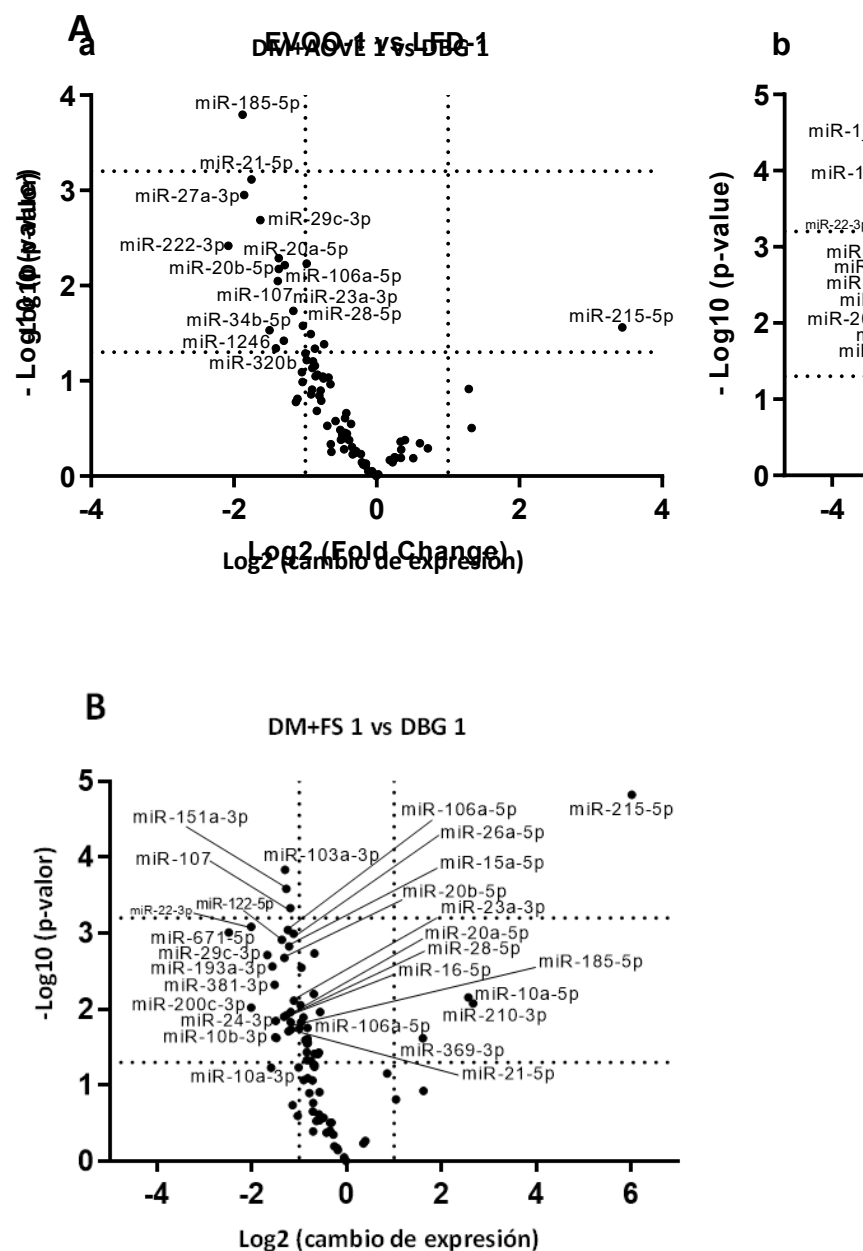
c-miRNAs con cambio de expresión después de un año entre los grupos experimentales DBG (n= 10), DM+AOVE (n= 10), y DM+FS (n= 10). El análisis se realizó mediante RT-qPCR. El resultado estadístico se obtuvo a través de un análisis unidireccional de varianza ANOVA utilizando GenEx Pro (MultiD Analyses AB, Suecia). Valores de $p < 0.02$ se consideraron estadísticamente significativos.

Con el objetivo de verificar entre que grupos específicamente se está observando cambios de expresión, se realizó un Volcano plot entre los grupos experimentales vs el control (**Figura 5.9**). Los resultados indican que tras un año de intervención, 15c-miRNAs del grupo DM+AOVE exhibieron cambios en su nivel de expresión en comparación con el grupo DBG: 14 estaban regulados de forma negativa (hsa-miR-222-3p, hsa-miR-185-5p, hsa-miR-27a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-320b, hsa-miR-107, hsa-miR-20b-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-1246, hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-28-5p), y 1 de positiva (hsa-miR-215-5p) (**Figura 5.9-A**).

Por su parte, 28 c-miRNAs presentes en el grupo de DM+FS mostraron una expresión diferencial en comparación con el grupo de DBG: 24 estaban regulados de forma negativa (hsa-miR-671-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-200c-3p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-193a-3p, hsa-miR-381-3p, hsa-miR-10b-3p, hsa-miR-24-3p, hsa-miR-10a-3p, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-20b-5p, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-151a-3p,

hsa-miR-28-5p, hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-185-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-23a-3p) y 4 de forma positiva (hsa-miR-369-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-210-3p y hsa-miR-215-5p) (**Figura 5.9-B**).

También fueron analizados los miRNAs que manifestaron cambios de expresión entre el grupo DM+AOVE y DM+FS. Los resultados indican que 6 miRNAs cambiaron de forma positiva (hsa-miR-210-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-1224-5p, hsa-miR-141-3p y miR-215-5p), mientras que ninguno reportó cambios en forma negativa (**Figura 5.9-C**).



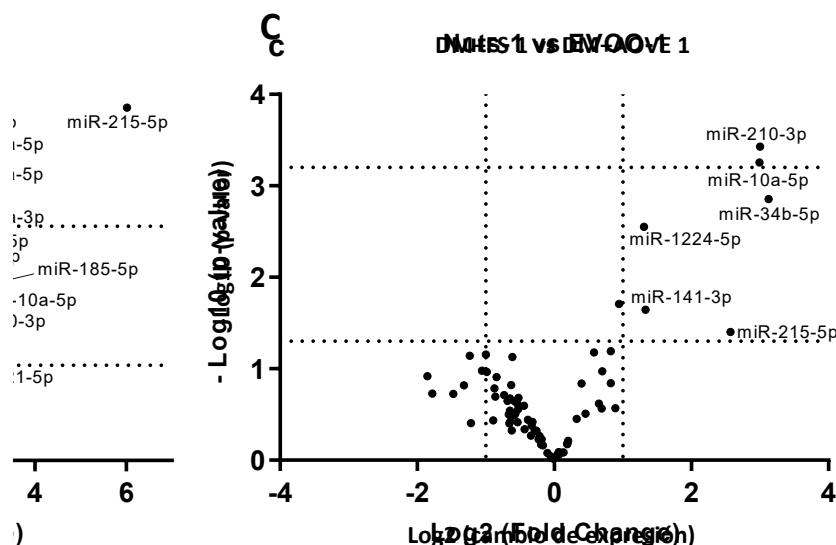


Figure 5.9 Screening de c-miRNAs modulados por la dieta Mediterránea y la suplementación en AOVE y el mix de frutos secos. Volcano plots de los c-miRNAs modulados entre: (A) DM+ AOVE -1 vs DBG-1; (B) DM+FS-1 vs DBG-1; and (C) DM+FS-1 vs DM+ AOVE-1. El análisis fue realizado mediante RT-qPCR ($n=10$ muestras por grupo). DBG: dieta baja en grasa; DM: dieta mediterránea; AOVE: aceite de oliva virgen extra; FS: frutos secos. Todos los grupos fueron evaluados 1 año después de la intervención (1).

5.3.6 Validación de c-miRNAs

De acuerdo con los datos obtenidos en el *screening* anterior, se seleccionaron 26 c-miRNAs que se caracterizaron por presentar cambios significativos en su expresión ($p < 0,02$) en todos los grupos dietéticos (DBG, DM+AOVE y DM+FS), **Tabla 5.2**. El análisis de *t-test* pareado reflejó que de los 26 c-miRNAs seleccionados un total de 22 c-miRNAs mostraban cambios en su expresión debido alguna de las dietas estudiadas (**Figura 5.10**) y 4 no mostraron cambios en su expresión (**Figura 5.11**). En concreto, en el grupo de DBG, aun siendo el grupo control, 11 c-miRNAs mostraron una expresión diferencial estadística entre el inicio y el final de la intervención (hsa-miR-210-3p, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-1224-5p, hsa-miR-1246, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-320b, hsa-miR-193b-3p, hsa-miR-22-3p y hsa-miR-125a-3p). En relación con el grupo DM+AOVE, un total de 8 c-miRNAs (hsa-miR-215-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-151a-3p, hsa-miR-222-3p y hsa-miR-22-3p) exhibieron una expresión diferencial después de un año de intervención dietética. Por su parte, los sujetos que consumieron una DM+FS

mostraron cambios significativos en los niveles de expresión de 21 c-miRNAs (hsa-miR-215-5p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-20b-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-1224-5p, hsa-miR-151a-3p, hsa-miR-1246, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-320b, hsa-miR-193b-3p, hsa-miR-22-3p y hsa-miR-28-5p). Estos resultados reflejan, que al igual que se observó en el *screening*, que el consumo de FS, en comparación con el consumo de AOVE, produjo mayores cambios en la expresión de los c-miRNAs. Por otro lado, los 26 c-miRNAs seleccionados también fueron analizados por ANOVA, obteniéndose resultados similares a los descritos con el *t-test* pareado (**Tabla 5.3**), excepto para hsa-miR-15a-5p y miR-125a-3p que no reportaron cambios en su expresión.

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de ncRNAs transportados por exosomas

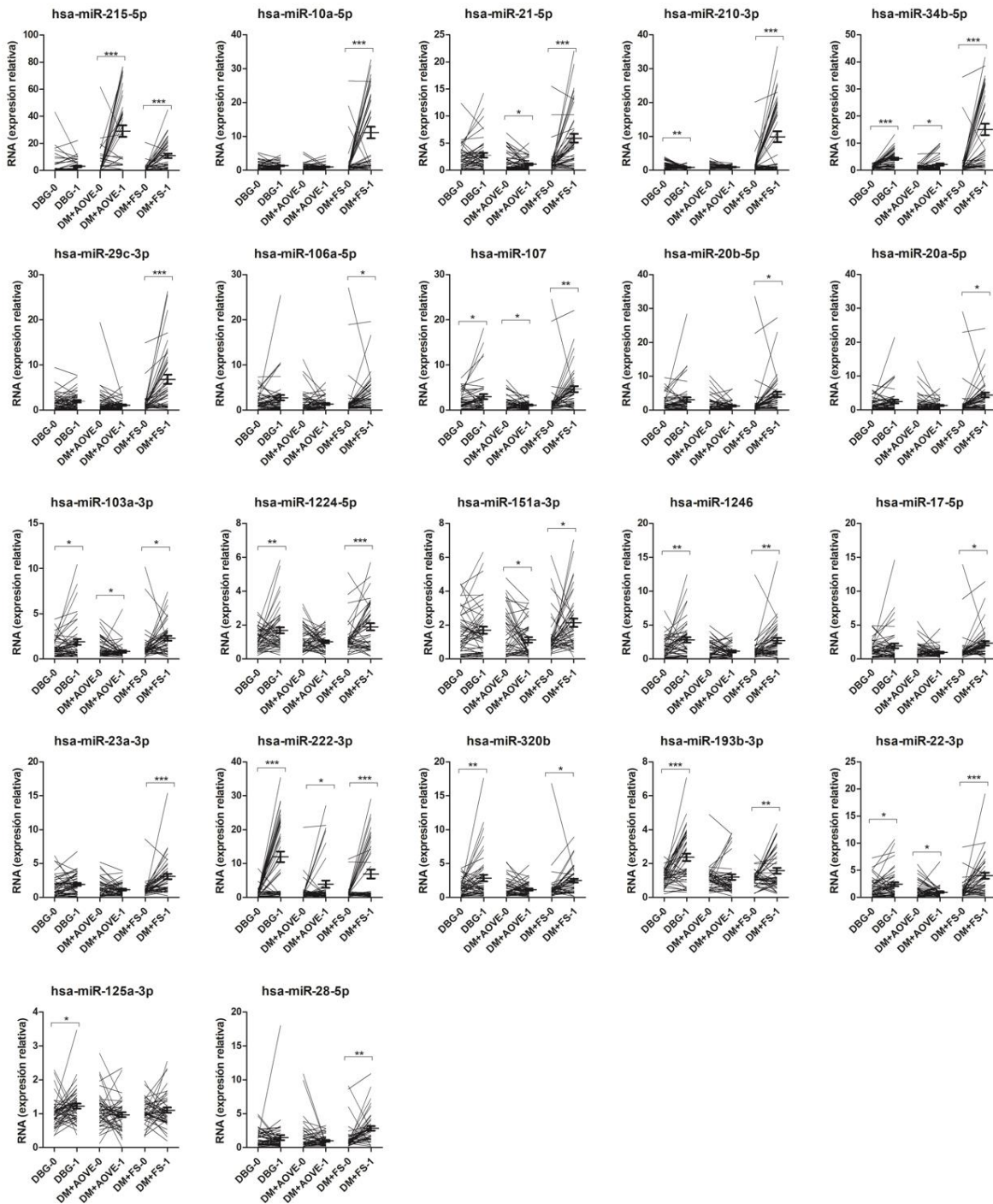


Figura 5.10 Análisis *t*-test pareado en el cambio de expresión de miRNAs circulantes (c-miRNAs) transportados por exosomas en los grupos experimentales después de un año de intervención dietética. DBG (n= 49), DM+AOVE (n= 44), y DM+FS (n= 44). Los datos se muestran como media \pm SEM. Se consideran estadísticamente significativos los valores de $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$ comparando los niveles de expresión de los c-miRNAs a tiempo 0 y 1 año. DBG: dieta baja en grasa; DM+AOVE: dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra; DM+FS: dieta mediterránea suplementada con frutos secos. (0) tiempo a nivel basal, (1) tiempo de 1 año después de la intervención dietética.

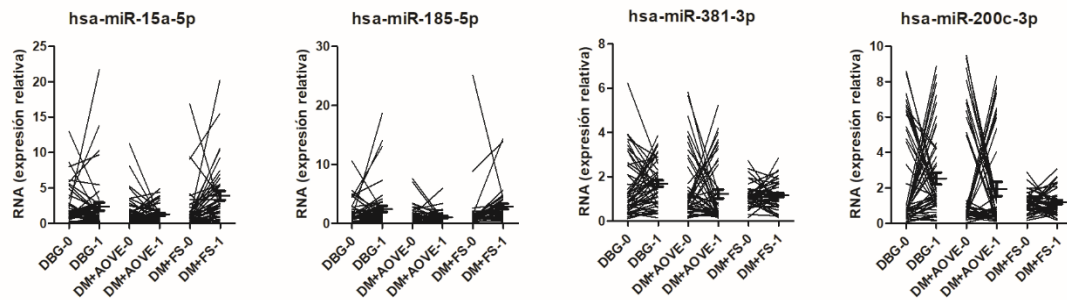


Figura 5.11 Análisis *t-test* pareado en el cambio de expresión de miRNAs circulantes (c-miRNAs) transportados por exosomas en los grupos experimentales después de un año de intervención dietética y que no tuvieron ningún cambio significativo. El análisis se realizó mediante RT-qPCR entre DBG-1 vs DBG-0 (n=49); DM+AOVE-1 vs DM+AOVE-0 (n=44) y DM+FS-1 vs DM+FS-0 (n=44). DBG: dieta baja en grasa; DM+AOVE: dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra; DM+FS: dieta mediterránea suplementada con frutos secos. (0) tiempo a nivel basal, (1) tiempo de 1 año después de la intervención dietética.

Tabla 5.3 Validación de c-miRNAs exosomales expresados diferencialmente entre todas las intervenciones dietéticas

c-miRNA	p-valor	c-miRNA	p-valor
hsa-miR-210-3p	0,0000001	hsa-miR-20a-5p	0,0031904
hsa-miR-29c-3p	0,0000004	hsa-miR-151a-3p	0,0040230
hsa-miR-381-3p	0,0000108	hsa-miR-20b-5p	0,0045712
hsa-miR-200c-3p	0,0000110	hsa-miR-106a-5p	0,0053798
hsa-miR-22-3p	0,0000891	hsa-miR-222-3p	0,0053803
hsa-miR-1224-5p	0,0002028	hsa-miR-34b-5p	0,0081350
hsa-miR-21-5p	0,0002132	hsa-miR-28-5p	0,0094171
hsa-miR-215-5p	0,0003349	hsa-miR-320b	0,0095773
hsa-miR-193b-3p	0,0003401	hsa-miR-17-5p	0,0134150
hsa-miR-23a-3p	0,0008545	hsa-miR-185-5p	0,0161719
hsa-miR-107	0,0008873	hsa-miR-10a-5p	0,0396918
hsa-miR-1246	0,0009175	hsa-miR-15a-5p	0,1121643
hsa-miR-103a-3p	0,0030150	hsa-miR-125a-3p	0,9522127

Cambios entre grupos en la expresión de c-miRNAs exosomales después de un año de una dieta baja en grasa (DBG) (n= 49), una DM+AOVE (n= 44), o una DM+FS (n= 44), analizados por RT-qPCR. Los cálculos se realizaron utilizando el software de programación estadística R v.3.6.1. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

A su vez, y al igual que en el *screening*, los datos obtenidos de la validación de los c-miRNAs fueron analizados en función del sexo de los sujetos participantes (**Tabla 5.4**). En cuanto a la DBG, los resultados fueron similares a los del análisis general, excepto

para hsa-miR-107 y el miR-103a-3p que no mostraron cambios en su expresión debido al género. Por el contrario, hsa-miR-23a-3p exhibió cambios en su expresión en el caso de las mujeres, mientras que hsa-miR-381-3p y hsa-miR-200c-3p lo hicieron en ambos géneros. Con respecto al grupo DM+AOVE, los resultados reflejaron un mayor cambio en el análisis en función del sexo. En concreto, 7 c-miRNAs no cambiaron con respecto al análisis general en al menos uno de los dos géneros (hsa-miR-215-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-151a-3p y hsa-miR-222-3p), mientras que otros c-miRNAs que anteriormente no respondían a la suplementación dietética ahora mostraron cambios en al menos uno de los sexos (hsa-miR-1224-5p, hsa-miR-1246, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-193b-3p, hsa-miR-28-5p, hsa-miR-381-3p, hsa-miR-200c-3p). Por el contrario, en este análisis no se observaron cambios significativos en la expresión de hsa-miR-22-3p. Finalmente, en el grupo dietético DM+FS si se observa los datos obtenidos en los hombres se aprecian cambios en la expresión de la mayoría de c-miRNAs tras un año de intervención nutricional, con excepción de hsa-miR-125a-2p, hsa-miR-381-3p y hsa-miR-200c-3p. En el caso de las mujeres, se percibieron cambios en la expresión de 5 c-miRNAs (hsa-miR-21-5p, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-23a-3p y hsa-miR-222-3p). Este resultado, al igual que en el grupo de DM+AOVE, refleja un mayor número de cambios en la expresión de c-miRNAs en el grupo de los hombres que en el de las mujeres tras un año de intervención nutricional.

Tabla 5.4 Cambio en la expresión de miRNAs circulantes en exosomas después de un año de intervención dietética separados por sexo

sexo	DBG								DM+AOVE								DM+FS							
	Hombres				Mujeres				Hombres				Mujeres				Hombres				Mujeres			
	p-valor reseña	Media de las diferencias	SD de diferencias	SEM de las diferencias	p-valor reseña	Media de las diferencias	SD de diferencias	SEM de las diferencias	p-valor reseña	Media de las diferencias	SD de diferencias	SEM de las diferencias	p-valor reseña	Media de las diferencias	SD de diferencias	SEM de las diferencias	p-valor reseña	Media de las diferencias	SD de diferencias	SEM de las diferencias	p-valor reseña	Media de las diferencias	SD de diferencias	SEM de las diferencias
miRNAs																								
hsa-miR-215-5p	ns	-0,06	3,34	0,68	ns	-0,87	7,31	1,46	***	42,43	30,21	6,93	*	9,86	22,35	4,56	***	12,94	9,13	1,95	ns	5,11	11,95	2,61
hsa-miR-10a-5p	ns	0,04	0,73	0,15	ns	-0,15	1,39	0,28	ns	-0,31	0,75	0,17	ns	-0,29	1,43	0,29	***	15,68	11,30	2,47	ns	2,44	9,04	1,93
hsa-miR-21-5p	ns	0,92	2,81	0,57	ns	0,41	2,40	0,48	*	-0,84	1,74	0,39	ns	-0,53	1,62	0,33	***	6,14	5,54	1,18	*	2,36	4,82	1,03
hsa-miR-210-3p	***	-1,25	1,08	0,22	ns	0,22	0,65	0,13	ns	-0,15	0,91	0,20	ns	-0,42	1,07	0,22	***	14,11	10,48	2,29	ns	2,44	6,89	1,47
hsa-miR-34b-5p	***	2,85	3,13	0,64	***	3,31	3,02	0,60	ns	0,09	2,11	0,47	*	1,62	2,88	0,59	***	19,93	13,63	3,05	*	6,00	11,58	2,47
hsa-miR-29c-3p	ns	0,55	1,66	0,34	ns	-0,10	1,55	0,31	ns	-0,92	1,83	0,41	ns	-0,69	3,58	0,73	***	7,46	6,25	1,33	*	3,08	6,07	1,30
hsa-miR-106a-5p	ns	1,25	5,23	1,07	ns	0,55	2,22	0,44	ns	-1,34	3,18	0,71	ns	0,20	1,69	0,34	***	3,45	3,72	0,79	ns	-0,36	4,69	1,00
hsa-miR-107	ns	0,98	3,75	0,76	ns	1,03	2,91	0,58	*	-1,13	1,96	0,44	ns	-0,15	1,31	0,27	***	4,49	3,55	0,76	ns	0,72	5,84	1,24
hsa-miR-20b-5p	ns	1,55	5,76	1,18	ns	0,63	2,86	0,57	ns	-1,31	2,83	0,63	ns	-0,14	2,06	0,42	***	4,67	5,01	1,07	ns	-0,23	5,77	1,23
hsa-miR-20a-5p	ns	1,05	4,45	0,91	ns	0,59	2,30	0,47	ns	-1,66	3,83	0,86	ns	-0,01	1,81	0,37	***	3,88	4,16	0,89	ns	0,28	5,88	1,25
hsa-miR-103a-3p	ns	0,57	2,13	0,44	ns	0,60	1,76	0,36	*	-0,73	1,15	0,26	ns	-0,33	1,47	0,30	***	1,72	1,99	0,42	ns	0,02	2,65	0,57
hsa-miR-1224-5p	ns	0,22	1,19	0,24	**	0,84	1,38	0,28	*	-0,62	1,08	0,24	ns	0,16	0,64	0,13	***	1,34	1,28	0,27	ns	0,04	0,93	0,20
hsa-miR-151a-3p	ns	0,38	1,21	0,25	ns	-0,11	1,06	0,21	**	-1,15	1,47	0,33	ns	0,10	1,06	0,22	***	1,36	2,15	0,46	ns	0,32	1,97	0,42
hsa-miR-1246	ns	0,81	3,17	0,65	**	1,54	2,68	0,54	**	-0,85	1,06	0,24	ns	0,03	1,60	0,33	***	2,33	2,80	0,60	ns	0,39	2,06	0,44
hsa-miR-17-5p	ns	0,73	3,03	0,62	ns	0,30	1,47	0,29	*	-0,79	1,67	0,37	ns	0,00	0,72	0,15	***	1,55	1,85	0,39	ns	0,16	2,80	0,60
hsa-miR-23a-3p	ns	-0,09	1,82	0,37	***	0,75	0,97	0,20	**	-0,84	1,19	0,27	ns	0,10	1,11	0,23	***	2,64	3,17	0,67	*	1,11	2,12	0,45
hsa-miR-222-3p	**	7,32	10,96	2,24	***	13,78	10,66	2,13	ns	-0,29	2,86	0,64	*	4,26	8,53	1,74	**	7,42	9,22	1,97	*	3,52	7,58	1,62
hsa-miR-320b	ns	0,86	3,71	0,76	**	1,94	2,97	0,59	ns	-0,71	1,72	0,38	ns	0,00	1,25	0,25	***	2,02	1,80	0,38	ns	-0,02	3,14	0,67
hsa-miR-193b-3p	**	0,94	1,38	0,28	***	1,55	1,53	0,31	*	-0,45	0,70	0,16	ns	0,45	1,09	0,22	*	0,57	1,16	0,25	ns	0,38	1,15	0,24
hsa-miR-22-3p	ns	0,32	2,35	0,48	**	1,07	1,91	0,38	ns	-0,77	2,03	0,45	ns	-0,39	1,51	0,31	***	3,60	2,90	0,62	ns	1,53	4,17	0,89
hsa-miR-125a-3p	ns	0,20	1,62	0,33	***	0,49	0,53	0,11	ns	-0,03	0,67	0,15	ns	-0,14	0,68	0,14	ns	0,45	2,57	0,55	ns	0,15	0,70	0,15
hsa-miR-28-5p	ns	0,37	3,67	0,75	ns	-0,20	1,29	0,26	*	-1,64	3,18	0,71	ns	0,07	0,77	0,16	**	2,08	2,99	0,64	ns	0,67	2,19	0,48
hsa-miR-15a-5p	ns	1,06	4,78	0,98	ns	-0,62	2,86	0,57	ns	-1,07	3,21	0,72	ns	0,12	1,59	0,33	*	2,83	5,93	1,27	ns	1,20	3,38	0,76
hsa-miR-185-5p	ns	1,18	4,27	0,87	ns	0,40	3,14	0,63	ns	-0,85	2,41	0,54	ns	0,03	0,98	0,20	***	2,33	2,80	0,60	ns	-0,06	4,85	1,04
hsa-miR-381-3p	***	1,25	0,95	0,19	**	-0,77	1,18	0,24	**	-1,36	1,74	0,39	ns	0,55	2,19	0,45	ns	0,05	0,55	0,12	ns	0,05	0,92	0,20
hsa-miR-200c-3p	***	3,15	2,66	0,54	***	-2,38	2,50	0,50	**	-2,46	3,26	0,73	ns	1,42	4,69	0,96	ns	-0,02	0,92	0,20	ns	0,12	0,93	0,20

Expresión de c-miRNAs después de un año de DGB (n=24 hombres; 25 mujeres), DM+AOVE (n=20 hombres; 24 mujeres), y DM+FS (n=22 hombres; 22 mujeres). El análisis se llevó a cabo por RT-qPCR, ns= no significativo * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Los datos estadísticos se obtuvieron mediante *t-test* pareado. DBG: dieta baja en grasa; DM+AOVE: dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra; DM+FS: dieta mediterránea con suplementación de frutos secos.

5.3.7 Identificación de genes dianas de c-miRNA y posibles vías de señalización

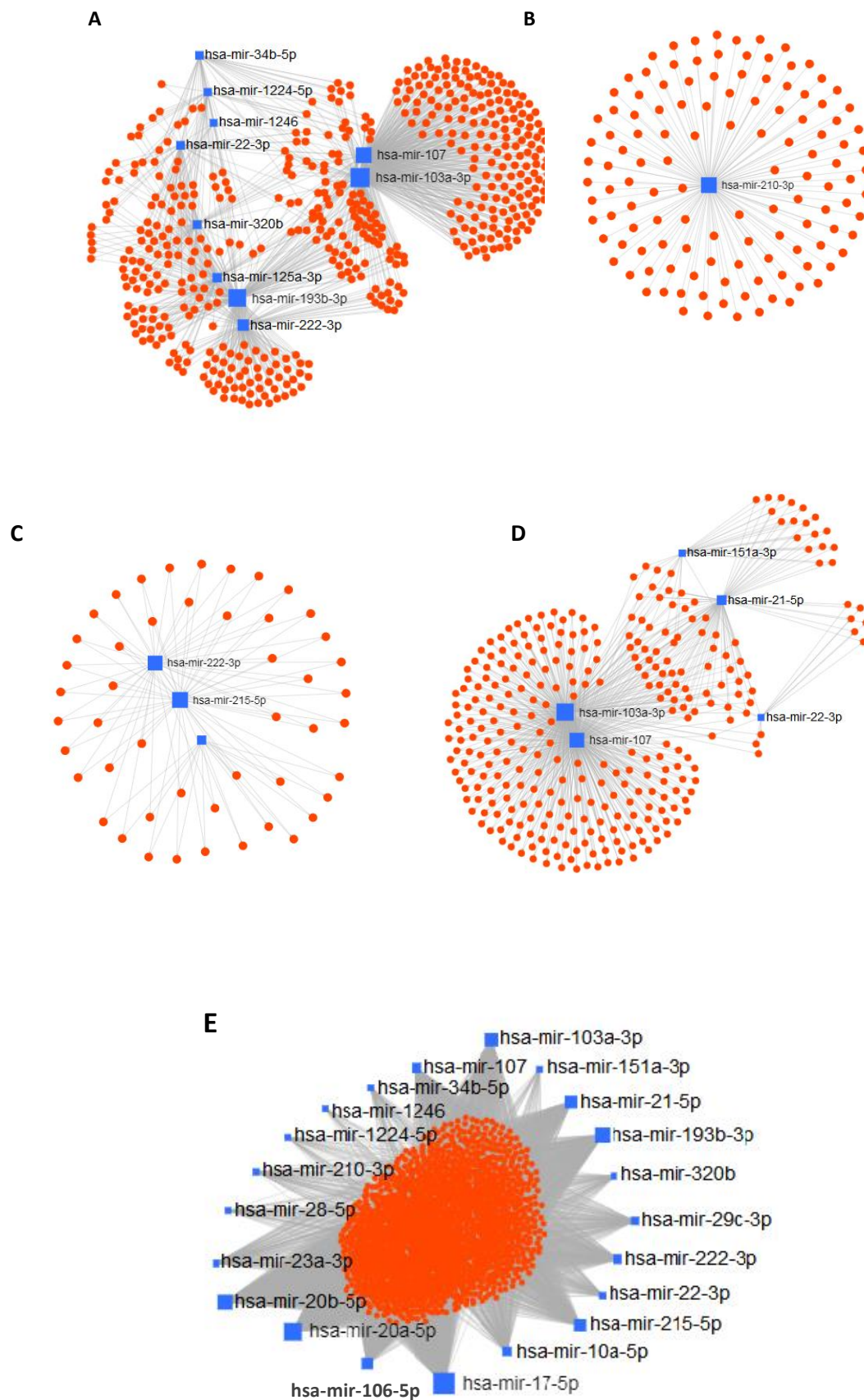
Los genes diana de los c-miRNAs que exhibieron una expresión diferencial, tanto de forma positiva como negativa, tras el tratamiento dietético y que eran transportados por los exosomas después de cada intervención dietética, se obtuvieron utilizando la aplicación web miRNet 2.0³⁵⁸. La lista detallada de estos genes diana se ha enumerado en las **Tablas Complementarias 5.5-5.7**, donde se enumeran las dianas comunes a dos o más miRNAs. En relación con la DBG, se observó que de los 10 c-miRNAs expresados diferencialmente de forma positiva, hsa-miR-103a, el hsa-miR-107 y hsa-miR-193b-3p tenían como diana potencial la mayoría de los genes descritos, con 288, 238 y 187 genes diana, respectivamente (**Figura 5.12-A**). Por su parte el miR-210-3p, único c-miRNA con regulación negativa debido al DBG, tenía como diana 124 pares incluidos en la red (**Figura 5.12-B**). Respecto a la intervención de DM+AOVE, los c-miRNAs hsa-miR-222-3p, hsa-miR-215-5p y hsa-miR-34b-5p mostraron una expresión diferencial positiva, así como que los 96 genes representados en la red son diana de al menos dos de estos tres c-miRNAs (**Figura 5.12-C**). En cuanto a los cinco c-miRNAs regulados de forma negativa, hsa-miR-103a-3p y hsa-miR-107 fueron los más representados en la red, con 272 y 252 dianas, respectivamente (**Figura 5.12-D**). Por su parte, la intervención de DM+FS produjo el aumento de 21 c-miRNAs (**Figura 5.12-E**), siendo hsa-miR-17-5p y hsa-miR-20a-5p los más representados en la red con 1053 y 989 genes diana, respectivamente.

A fin de identificar los genes más importantes entre las dianas de los miRNAs identificados, se construyeron redes de *Indian Buffet Process* (IBP) por separado para los miRNAs clasificados en función de su regulación después de cada intervención dietética. En relación a los c-miRNAs que se regularon de forma positiva tras la intervención de DBG, entre los genes diana identificados con un alto grado de interacción con otras dianas se hallan la serina/treonina quinasa 1 (AKT1) y la quinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1) que regulan procesos como la proliferación, el crecimiento y la regulación del ciclo celular, así como el protooncogen MYC, cuya función es codificar proteínas del núcleo de la célula que se unen al DNA y facilitar su proceso de transcripción (**Figura 5.12-F**). En cuantos a los c-miRNAs regulados de forma negativa tras una intervención de DBG, el principal gen central identificado fue quinasa 1 (PLK1), que es un agente clave en la proliferación celular y, por lo tanto, un

objetivo importante para el tratamiento del cáncer (**Figura 5.12-G**). Respecto al grupo DM+AOVE, el principal gen diana de los c-miRNAs regulados de forma positiva fue el protooncogen MYC (**Figura 5.12-H**). Y en cuanto a los regulados de forma negativa, los principales genes identificados fueron el supresor tumoral fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) y un importante regulador del ciclo celular como CDK1 (**Figura 5.12-I**). Por último, y en relación con la intervención DM+FS, entre los genes diana de los c-miRNAs regulados de forma positiva podemos identificar que los principales genes del *hub* eran la proteína tumoral p53 (TP53) y el PTEN, el protooncogen MYC, e importantes reguladores del ciclo celular como CDK1, la ciclina D1 (CCND1) y la proteína quinasa 1 activada por mitógeno (MAPK1) (**Figura 5.12-J**).

En relación con la intervención DBG, el análisis de las vías de los 30 principales genes centrales identificados a partir de las dianas validadas y comunes a al menos dos c-miRNAs, excepto el c-miRNA regulado de forma negativa, sugirió la modulación de importantes vías metabólicas entre las que podemos citar: la vía de señalización PI3K-Akt, la vía de señalización AMPK o la resistencia a la insulina producto de la regulación positiva de la DBG (**Tabla 5.5**). Por el contrario, en la modulación del ciclo celular estaría implicado el único c-miRNA regulado negativamente (miR-210-3p) (**Tabla 5.6**). Respecto a DM+AOVE, los c-miRNA regulados de forma positiva estarían involucrados en la vía de señalización PI3K-Akt, NF-kappa B, ciclo celular o diferentes vías relacionadas con el cáncer (**Tabla 5.7**), mientras que los c-miRNAs regulados negativamente estarían implicados en la vías de señalización PI3K-Akt, HIF-1, resistencia a la insulina y diferentes vías relacionadas con el cáncer (**Tabla 5.8**). Por último, los c-miRNAs modulados por la intervención DM+FS estarían involucrados en las vías de señalización del FoxO, PI3K-Akt, AMPK, del p53, del HIF-1 o diferentes vías del cáncer (**Tabla 5.9**).

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de ncRNAs transportados por exosomas



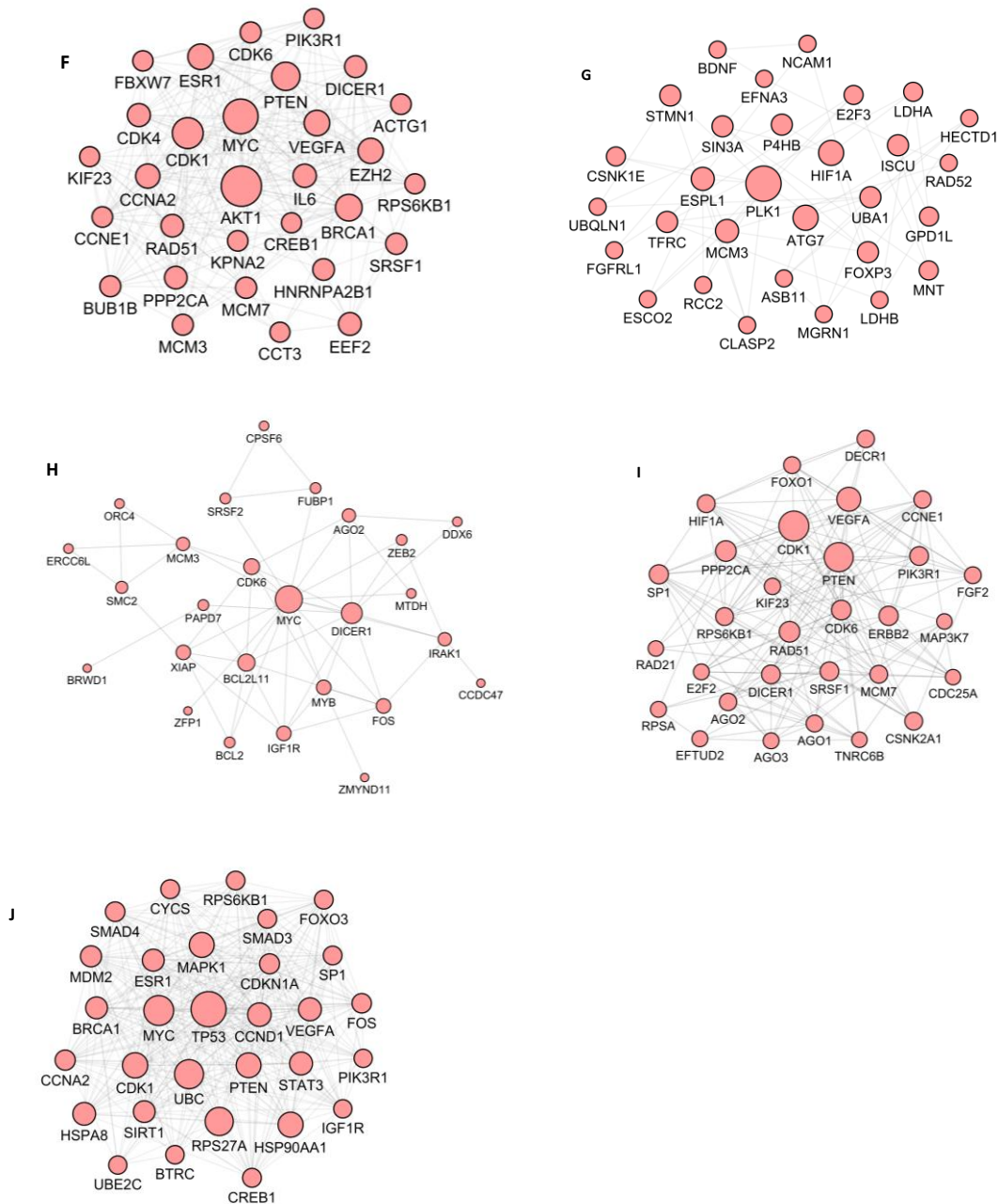


Figura 3. Redes de interacción e interaccións genes para (A-B) c-miRNAs regulados de forma positiva y negativa, respectivamente, por la DBG; (C-D) c-miRNAs regulados de forma positiva y negativa, respectivamente, por la DM+AOVE; E) c-miRNAs regulados de forma positiva por la DM+FS. El tamaño de los puntos de cada c-miRNAs se correlaciona con su número de dianas incluidas en las redes. Los 30 principales genes del centro en la red de interacción proteína-proteína (PPI) de los genes diana identificados para (F-G) c-miRNAs regulados de forma positiva y negativa, respectivamente, por la DBG; (H-I) c-miRNAs regulados de forma positiva y negativa, respectivamente, por la DM+AOVE; (J) c-miRNAs regulados de forma positiva por la DM+FS. El tamaño de los genes se correlaciona con su grado de conectividad en la red PPI. DBG: dieta baja en grasa; DM+AOVE: dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra; DM+FS: dieta mediterránea con suplementación de frutos secos.

Tabla 5.5 Análisis de la vía KEGG de los genes diana validados de los c-miRNAs regulados de forma positiva en respuesta a la dieta baja en grasa (DBG)

Término	Recuento	p-valor	Aumento de expresión
hsa04151: Vía de señalización PI3K-Akt	13	0,000000002	9,26
hsa05161: Hepatitis B	10	0,000000002	16,94
hsa04110: Ciclo celular	9	0,000000018	17,83
hsa05222: Cáncer de pulmón de células pequeñas	7	0,000000716	20,23
hsa05212: Cáncer de páncreas	6	0,000004430	22,68
hsa04152: Vía de señalización AMPK	7	0,000006290	13,98
hsa05206: MicroRNAs en cáncer	9	0,000009010	7,73
hsa05200: Vías de señalización en cáncer	10	0,000011000	6,25
hsa04931: Resistencia a la insulina	6	0,000053300	13,65

Tabla 5.6 Análisis de la vía KEGG de los genes diana validados de los c-miRNAs regulados de forma negativa en respuesta a la dieta baja en grasa (DBG)

Término	Recuento	p-valor	Aumento de expresión
hsa04110: Ciclo celular	4	0,005997852	10,09
hsa00640: Metabolismo del propanoato	2	0,082201115	22,33

Tabla 5.7 Análisis de la vía KEGG de los genes diana validados de los c-miRNAs regulados de forma positiva en respuesta a la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (DM+AOVE)

Término	Recuento	p-valor	Aumento de expresión
hsa05206: MicroRNAs en cáncer	6	0,000359	8,49
hsa04151: Vía de señalización PI3K-Akt	6	0,000851	7,04
hsa05222: Cáncer de pulmón de células pequeñas	4	0,000908	19,04
hsa05200: Vías de señalización en cáncer	6	0,001533	6,18
hsa04110: Ciclo celular	4	0,002696	13,05
hsa05161: Hepatitis B	4	0,004199	11,16
hsa05210: Cáncer colorectal	3	0,008842	19,58
hsa04064: Vía de señalización NF-kappa B	3	0,016912	13,95
hsa05166: Infección HTLV-I	4	0,019505	6,37
hsa05145: Toxoplasmosis	3	0,026274	11,04
hsa05169: Infección de virus Epstein-Barr	3	0,031829	9,95

Tabla 5.8 Análisis de la vía KEGG de los genes diana validados de los c-miRNAs regulados de forma negativa en respuesta a la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (DM+AOVE)

Término	Recuento	p-valor	Aumento de expresión
hsa05200: Vías de señalización en cáncer	11	0,00000032	7,70
hsa05212: Cáncer de páncreas	6	0,00000238	25,40
hsa04110: Ciclo celular	7	0,00000314	15,53
hsa05206: MicroRNAs en cáncer	9	0,00000333	8,66
hsa05215: Cáncer de próstata	6	0,00001070	18,76
hsa05218: Melanoma	5	0,00009470	19,38
hsa04151: Vía de señalización PI3K-Akt	8	0,00012400	6,38
hsa05222: Cáncer de pulmón de células pequeñas	5	0,00019100	16,19
hsa04066: Vía de señalización HIF-1	5	0,00030600	14,33
hsa05205: Proteoglicanos en el cáncer	6	0,00053500	8,25
hsa04152: Vía de señalización AMPK	5	0,00078400	11,19
hsa05223: Cáncer de pulmón de células no pequeñas	4	0,00091600	19,65
hsa05162: Sarampión	5	0,00105095	10,34
hsa05230: Metabolismo Central del carbono en el cáncer	4	0,00135225	17,20
hsa05214: Glioma	4	0,00141444	16,93
hsa05161: Hepatitis B	5	0,00144918	9,49
hsa04115: Vía de señalización p53	4	0,00154418	16,43
hsa05231: El metabolismo de la colina en el cáncer	4	0,00497022	10,90
hsa04931: Resistencia a la insulina	4	0,00599228	10,19
hsa05219: Cáncer de vejiga	3	0,00880471	20,13
hsa05213: Cáncer de endometrio	3	0,01390972	15,87
hsa04150: Vía de señalización mTOR	3	0,01712113	14,23
hsa05211: Carcinoma de células renales	3	0,02184450	12,51
hsa05168: Infección por herpes simple	4	0,02485917	6,01
hsa04520: Unión de adherentes	3	0,02504124	11,63
hsa05220: Leucemia mieloide crónica	3	0,02570240	11,47
hsa05203: Carcinogénesis viral	4	0,03330175	5,37
hsa04510: Adhesión focal	4	0,03371729	5,34
hsa04350: Vía de señalización del TGF-beta	3	0,03417857	9,83
hsa04012: Vía de señalización del ErbB	3	0,03644780	9,49
hsa04914: Maduración de ovocitos mediada por progesterona	3	0,03644780	9,49

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de ncRNAs transportados por exosomas

Tabla 5.9 Análisis de la vía KEGG de los genes diana validados de los c-miRNAs regulados de forma positiva en respuesta a la dieta mediterránea suplementada con frutos secos (DM+FS)

Término	Recuento	p-valor	Aumento de expresión
hsa05161: Hepatitis B	13	0,00000000000002	20,56
hsa04068: Vía de señalización FoxO	12	0,00000000000026	20,53
hsa05200: Vías de señalización en cáncer	16	0,00000000000065	9,34
hsa04151: Vía de señalización PI3K-Akt	15	0,00000000000192	9,97
hsa05215: Prostate cancer	10	0,00000000000491	26,06
hsa05210: Colorectal cancer	9	0,0000000001010	33,29
hsa05205: Proteoglycans in cancer	12	0,0000000002090	13,76
hsa05215: Cáncer de próstata	8	0,0000000064000	28,22
hsa05214: Glioma	8	0,0000000064000	28,22
hsa05218: Melanoma	8	0,0000000120000	25,84
hsa05219: Cáncer de vejiga	7	0,0000000132000	39,15
hsa05220: Leucemia mieloide crónica	8	0,0000000133000	25,48
hsa04110: Ciclo celular	9	0,0000000278000	16,64
hsa05213: Cáncer de endometrio	7	0,0000000577000	30,87
hsa05203: Carcinogénesis viral	10	0,0000000929000	11,19
hsa04915: Vía de señalización del estrógeno	8	0,0000001240000	18,53
hsa04115: Vía de señalización p53	7	0,0000002710000	23,96
hsa04917: Vía de señalización de la prolactina	7	0,0000003840000	22,61
hsa04152: Vía de señalización AMPK	8	0,0000005540000	14,91
hsa05206: MicroRNAs en cáncer	10	0,0000015700000	8,02
hsa04066: Vía de señalización HIF-1	7	0,0000015100000	16,72
hsa05221: Leucemia mieloide aguda	6	0,0000030500000	24,57
hsa04919: Vía de señalización de la hormona tiroidea	7	0,0000066500000	13,96
hsa05166: Infección por HTLV-I	9	0,0000067700000	8,12
hsa05169: Infección de virus Epstein-Barr	7	0,0000093600000	13,16
hsa04550: Vías de señalización que regulan la pluripotencia de las células madre	7	0,0000206000000	11,47
hsa04350: Vía de señalización del TGF-beta	6	0,0000227000000	16,38
hsa05222: Cáncer de pulmón de células pequeñas	6	0,0000241000000	16,19
hsa04914: Maduración de ovocitos mediada por progesterona	6	0,0000296000000	15,81
hsa05223: Cáncer de pulmón de células no pequeñas	5	0,0000804000000	20,47
hsa05230: Metabolismo Central del carbono en el cáncer	5	0,0001040000000	17,91
hsa05216: Cáncer de tiroides	4	0,0002290000000	31,63
hsa04012: Vía de señalización ErbB	5	0,0004450000000	13,18
hsa05202: Desregulación transcripcional en el cáncer	6	0,0005880000000	8,24
hsa05231: El metabolismo de la colina en el cáncer	5	0,0007840000000	11,35
hsa04931: Resistencia a la insulina	5	0,0010085760000	10,62
hsa04510: Adhesión focal	6	0,0015152460000	6,68
hsa04150: Vía de señalización mTOR	4	0,0017790070000	15,81
hsa05160: Hepatitis C	5	0,0021799360000	8,62
hsa05162: Sarampión	5	0,0021799360000	8,62
hsa04310: Vía de señalización Wnt	5	0,0024943470000	8,31

hsa04520: Unión de adherentes	4	0,0031764070000	12,92
hsa04390: Vía de señalización Hippo	5	0,0034560030000	7,59
hsa05142: Enfermedad de Chagas (trpanosomiasis americana)	4	0,0092210540000	8,82
hsa04668: Vía de señalización del TNF	4	0,0099659860000	8,57
hsa05145: Toxoplasmosis	4	0,0107452580000	8,34
hsa04114: Meiosis de ovocitos	4	0,0110127010000	8,26
hsa04725: Sinapsis colinérgica	4	0,0110127010000	8,26
hsa04722: Vía de señalización de las neurotrofinas	4	0,0135946210000	7,64
hsa04071: Vía de señalización de los esfingolípidos	4	0,0135946210000	7,64
hsa04380: Diferenciación de osteoclastos	4	0,0171844850000	7,00
hsa04120: Proteólisis mediada por la ubiquitina	4	0,0193467990000	6,69
hsa04010: Vía de señalización MAPK	5	0,0205819600000	4,53
hsa04630: Vía de señalización Jak-STAT	4	0,0224561030000	6,33
hsa04921: Vía de señalización de la oxitocina	4	0,0245311970000	6,11
hsa04370: Vía de señalización del VEGF	3	0,0269341720000	11,28
hsa04210: Apoptosis	3	0,0277601110000	11,10
hsa05211: Carcinoma de células renales	3	0,0311650780000	10,42
hsa05031: Adicción a las anfetaminas	3	0,0311650780000	10,42
hsa04662: Vía de señalización del receptor de células B	3	0,0338224620000	9,97
hsa05164: Gripe A	4	0,0359025040000	5,27
hsa04612: Procesamiento y presentación de antígenos	3	0,0403536690000	9,05
hsa05168: Infección por herpes simple	4	0,0407643020000	5,01
hsa04062: Vía de señalización de quimioquinas	4	0,0424564110000	4,93
hsa05016: Enfermedad de Huntington	4	0,0459469180000	4,78
hsa04666: Fagocitosis mediada por Fc gamma R	3	0,0483529760000	8,19
hsa04024: Vía de señalización del AMPc	4	0,0495779050000	4,63

5.4 Discusión

La DM se ha asociado desde hace décadas con una vida longeva y de buena calidad. Ello se debe, entre otros factores, a su protección y prevención del riesgo de enfermedades, tales como la ECV ³⁶⁵. Factores como la presión arterial, el perfil lipídico, las partículas lipoproteicas, la inflamación, el estrés oxidativo y la aterosclerosis carotídea están asociados de forma positiva con la ECV, así como la expresión de genes proaterogénicos implicados en los accidentes de tipo vascular y la trombosis.

Estudios genéticos han demostrado una asociación entre la DM y algunos polimorfismos genéticos, como por ejemplo: la interleucina 6 (IL6), la apolipoproteína A2 (APOA2), la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), y el factor de transcripción 7 (TCF7L2), todos ellos curiosamente relacionado con el metabolismo de

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de ncRNAs transportados por exosomas

los lípidos ³⁶⁶. En cuanto a factores epigenéticos, se ha confirmado que la DM puede estar involucrada en la expresión de c-miRNAs ³⁴².

A pesar de que se desconocen los mecanismos moleculares de acción implicados en los efectos beneficiosos de la DM, se sabe que algunos componentes de la dieta, como por ejemplo los polifenoles, podrían estar ejerciendo un efecto positivo en los factores relacionados con las enfermedades coronarias ³⁶⁷. Por otro lado, cada vez hay más pruebas que indican que los compuestos bioactivos alimentarios ³⁶⁸, como los ácidos grasos endógenos ³⁶⁹ o determinadas pautas dietéticas, es decir, las dietas con alto contenido en grasas ³⁷⁰ pueden inducir la expresión de ncRNAs.

Si bien el conocimiento sobre una potencial modulación de lncRNAs mediante la dieta es escaso, existen pruebas que sugieren que estos lncRNAs podrían estar asociados a diferentes rutas metabólicas ³⁷¹. La mayoría de los estudios llevados a cabo hasta la fecha se han focalizado en el análisis lncRNAs presentes en diferentes tejidos, pero no en los transportados por la circulación, como por ejemplo en el interior de las vesículas extracelulares. En este sentido, es importante destacar que el presente estudio consiste en la primera investigación realizada para comprobar la modulación de lncRNAs transportados en vesículas extracelulares, como los exosomas, en respuesta a un patrón de alimentación, en este caso DM. Concretamente, una DM de un año de duración enriquecida con AOVE o combinada con una mezcla de FS, en el contexto del estudio PREDIMED, que modula de forma diferencial la expresión de RNAs no codificantes de proteína.

Aunque no exista mucha evidencia científica que relacione los lncRNAs con patrones dietarios, encontramos algunos estudios realizados en animales, por ejemplo, una investigación de cáncer de mama, realizada en ratas demuestra que el consumo de AOVE y maíz con alto contenido en grasas produce un cambio en la expresión del gen H19, cuyo producto es el supresor de tumores LINC00008. Este podría ser uno de los mecanismos por los que estas dos dietas ricas en grasas ejercen su acción protectora o promotora, respectivamente, sobre la carcinogénesis mamaria ³⁷². Sin embargo, en el presente trabajo no se detectaron cambios en la expresión de este lncRNA al comparar los resultados de los sujetos que siguieron una DM+AOVE con los de una DBG. Por otro lado, en un estudio en ratones se observó el aumento de la expresión de lncRNA GAS5 tras el consumo de flavonoides extraídos de nueces ³⁷³. Por el contrario, los

resultados obtenidos en este estudio en sujetos que tomaron una DM+FS no mostraron cambios en la expresión de este lncRNA. A su vez, se llevó a cabo una búsqueda pormenorizada de nuestros candidatos finales en la literatura científica con el objetivo de comparar los resultados obtenidos con los descritos en otras investigaciones. A pesar de que el número de estudios en esta área de investigación es limitado, se pudo verificar la relación entre algunos de los lncRNAs validados y algunos tipos de cáncer como por ejemplo LINC00477 con el cáncer gástrico, TXNDC12 con el cáncer hepático y LINC00637 con el cáncer de colon ³⁷⁴. Sin embargo, y debido al escaso número de estudios en modelos animales con una dieta similar a la empleada en este estudio, es complicado poder realizar comparaciones de otros lncRNAs circulantes obtenidos. Por el contrario, existen diversos estudios realizados en diferentes tejidos metabólicos que describen cambios en la expresión de lncRNAs por efecto de dietas con alto contenido graso. Por ejemplo, se ha demostrado la existencia de interacciones entre lncRNAs y genes codificantes que desempeñan un papel menor en la mediación de la expresión hepática del metabolismo, la localización de lípidos y los genes involucrados en el ciclo circadiano en respuesta a este tipo de dietas ³⁷⁵. Además, se ha observado en diferentes modelos de ratones que consumen una dieta alta en grasa o en ratones obesos, la modulación de lncRNAs presentes en diferentes tejidos como respuesta a la presencia de compuestos bioactivos tales como: melatonina, ácido fólico, ácido salviólico, icariina (principal ingrediente activo de la hierba china *Herba Epimedii*) o resveratrol ³⁷⁶. Respecto a estudios realizados en humanos y relacionados con la circulación de lncRNAs en suplementos dietéticos, sólo un estudio describe la regulación de 96 lncRNAs en células mononucleares de sangre de sujetos sanos después de 21 días de suplementación con una dieta rica en uvas ³⁷⁷. En general, la mayoría de los estudios que examinan los cambios en los lncRNAs a través de la dieta se realizan utilizando un modelo de dieta alta en grasas, y hasta ahora ninguna de ellos ha informado de cambios en los niveles de lncRNAs circulantes o transportados en exosomas.

En relación a los c-miRNAs, si hay información disponible, inclusive en el estudio PREDIMED, que demuestra mediante estudios *in vivo* que este tipo de RNAs pueden ser modulados después de una intervención dietética en los humanos ³⁷⁸. Así mismo, numerosos estudios han descrito que los c-miRNAs están implicados en la regulación de procesos tales como la apoptosis, el metabolismo lipídico, la diferenciación celular y el metabolismo de la glucosa mediante la inducción del silenciamiento de genes diana

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos modula la expresión de ncRNAs transportados por exosomas

específicos ³⁷⁹. Del mismo modo, se ha reportado que la expresión de los c-miRNAs puede estar modulada por varios componentes de la DM ³⁸⁰. Sin embargo, los mecanismos implicados en el transporte de los c-miRNAs transportados por exosomas están aun escasamente descritos. Por lo tanto, este es el primer estudio que evalúa la modulación de c-miRNAs transportados en exosomas asociados a la DM bajo el contexto del estudio PREDIMED.

Por otro lado, varios estudios de nutrigenómica han demostrado los efectos positivos del AOVE, rico en polifenoles capaces de interactuar con el transcriptoma y el miRNome, sobre la salud humana a través de sus propiedades antiinflamatorias, quimiopreventivas y de modulación redox y a través de la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos ³⁸¹. Algunos polifenoles típicos del AOVE, como el oleocantal, la oleaceína y el hidroxitirosol, pueden disminuir la inflamación, mediante la modulación de los niveles de miRNA exosómicos y también de genes proinflamatorios en el tejido adiposo ³⁸⁰.

De acuerdo con los resultados obtenidos, algunos de los c-miRNAs validados también han sido descritos en estudios similares, en los que también se han mostrado su asociación con diversas vías metabólicas, como por el ejemplo el miR-107 (implicado en el metabolismo de la glucosa). Este miRNA se reguló de forma negativa después de una sola dosis de AOVE rico en polifenoles ³⁸². Además de los polifenoles, los ácidos grasos también pueden contribuir a la modulación del epigenoma ³⁸³. Por ejemplo, el miR-107 que está regulado por los ácidos grasos insaturados (conocidos por sus siglas en inglés como PUFAs), tiene una función relevante en la acumulación de lípidos en el hígado y su regulación podría ser importante en enfermedades como el hígado graso no alcohólico ³⁸⁴. También cabe resaltar el efecto de los PUFAs sobre la expresión de la fosfatasa supresora de tumores y el homólogo de la tensina (PTEN) cuando hay un aumento de expresión del miR-21 (miRNA validado también descrito en este estudio) en los hepatocitos ³⁸⁵. Por otro lado, la dieta y los carcinógenos modulan un número de miRNAs vinculados a vías de señalización oncogénica canónica cuando se administran ácidos grasos polinsaturados a las ratas ³⁸⁶. En este sentido, recientemente se ha sugerido que la inhibición de miR-22-3p por varios antagómeros complementarios, podría utilizarse para tratar la obesidad y la DT2 ³⁸⁷. En este estudio, se mostró que el consumo de DM+AOEV disminuye la expresión de miR-22-3p.

En cuanto a resultados obtenidos en estudios similares sobre la modulación de los miRNAs y la dieta se ha observado que la expresión de miR-125a-5p y miR-106a disminuía y aumentaba, respectivamente, tras el consumo de una dieta normocalórica enriquecida con almendras y nueces ³⁸⁸. Al igual que en la presente investigación, otro estudio ha demostrado que el consumo regular de pistachos modula positivamente la expresión de hsa-miR-21-5p, implicado en la sensibilidad a la insulina ³⁸⁹.

Curiosamente, en sujetos voluntarios con enfermedades cardiovasculares y SM se ha descrito un incremento en la expresión de miR-210a tras el consumo de DM+OAEV y DM+FS en comparación con una DBG ³⁹⁰. Dicho resultado está en consonancia con los resultados obtenidos en la intervención DM+FS, en la que se observó que tras un año de intervención dietética los niveles plasmáticos de miR-210-3p aumentaban. Por el contrario, un estudio recientemente publicado mostró que pequeños RNAs transportados por nanovesículas extracelulares y conservados en los frutos secos (miR156c y miR159a), que aunque en nuestro estudio estos miRNAs no fueron analizados, podrían estar implicados en la respuesta a marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), en el metabolismo de los adipocitos ³⁹¹.

En general, se observó que una DM+OAVE o DM+FS puede modular los c-miRNAs (hsa-miR-215-5p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-29c-3p y hsa-miR-23a-3p) con genes diana implicados en las vías biológicas relacionadas con la vía de señalización de PI3K-Akt, la vía de señalización de HIF-1, la resistencia a la insulina y diferentes vías en el cáncer. A pesar de ello, se debe seguir investigando si los c-miRNAs modulados a través de sus genes diana explican en parte los efectos beneficiosos de la DM y su incidencia en la reducción de la diabetes y algunos tipos de cáncer, o el aumento de la sensibilidad a la insulina ³⁹².

Pese a que no se esperaban mayores cambios en la expresión de c-miRNAs como respuesta a la intervención con una DBG, es importante recordar que este aún sigue siendo un grupo experimental y que los resultados obtenidos pueden deberse a factores como el envejecimiento o, de hecho, a la misma dieta. En este sentido, también se ha descrito que los exosomas y los c-miRNAs participan en las complejas redes de senescencia y envejecimiento celular ³⁹³. En el contexto de la dieta per se, el grupo

control sigue una DBG durante un año, lo que también puede influir en la expresión de los c-miRNAs circulantes³⁹⁴.

5.5 Conclusión

Entender los mecanismos que regulan la expresión de ncRNAs, como lncRNAs y c-miRNAs, a través de los patrones alimentarios puede proporcionar las bases de nuevas herramientas terapéuticas para tratar enfermedades de tipo metabólico. El presente estudio ha demostrado que los componentes de la dieta, concretamente la mediterránea, ejercen un efecto sobre la expresión de ncRNAs transportados por exosomas.

En resumen, nuestros resultados de validación informan de un cambio de 10 lncRNAs (LINC00477, SEMA6-AS1, CACNA1G, CTC-286N12.1, CTD-2316B1.2, RP11, 281015.4, LINC01430, TXNDC12, LINC00637, LOC100506747) y 11 c-miRNAs que responden al menos a uno de los dos suplementos dietéticos (hsa-miR-215-5p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-20b-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-151a-3p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-23a-3p y hsa-miR-28-5p). Sin embargo, aquellos ncRNAs con mayores niveles de expresión serán los que puedan desempeñar un verdadero papel biológico funcional. A su vez, el análisis bioinformático de los genes diana validados sugiere que importantes vías metabólicas fueron moduladas por las intervenciones dietéticas: DBG (PI3K-Akt y AMPK), DM+AOVE (PI3K-Akt, NF-kappa B, HIF-1 y resistencia a la insulina) y DM+FS (FoxO, PI3K-Akt, AMPK, p53 y HIF-1).

Si bien hace falta realizar validaciones en cohorte mayores, nuestros resultados realizados en humanos podrían ayudar a comprender los mecanismos que subyacen en la regulación de la comunicación célula-célula a través de RNAs debido a una intervención dietética, como en este caso, la DM y los componentes que la constituyen.

Capítulo IV
***Transporte de polifenoles a
través de exosomas***

Capítulo IV Transporte de polifenoles a través de exosomas

6.1 Introducción capítulo IV

En los últimos años, la sociedad ha manifestado un creciente interés sobre los efectos beneficiosos de las dietas ricas en vegetales, debido a su función en la prevención de enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes y la obesidad ³⁹⁵. En medio de este panorama, algunos estudios científicos han confirmado que dichos efectos se deben a la presencia de compuestos bioactivos, moléculas minoritarias presentes en los alimentos, dentro de los cuales encontramos a los polifenoles.

Los polifenoles o compuestos fenólicos son metabolitos secundarios de las plantas con diversas funciones esenciales en la reproducción y crecimiento, así como en el desarrollo del color. A su vez, también actúan como mecanismos de defensa contra patógenos, parásitos, depredadores y la radiación ultravioleta ³⁹⁶. En cuanto a sus funciones dentro de la dieta se caracterizan por proporcionar beneficios adicionales para la salud, los cuales están asociados con la reducción del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas ³⁹⁷ como por ejemplo, cánceres, trastornos cardiovasculares, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas ³⁹⁸. Los efectos beneficiosos de estos compuestos de la dieta dependen de la cantidad ingerida y su absorción. En relación a su ingesta, se puede medir mediante el análisis de diferentes biomarcadores, principalmente de metabolitos polifenólicos conjugados enzimáticos de fase II, los cuales están presentes en el torrente sanguíneo y en muestras de orina y heces ³⁹⁹.

Por otro lado, y aunque existen evidencias científicas de los efectos biológicos de los polifenoles, sus mecanismos de acción aún no han sido totalmente dilucidados. Este hecho, se debe principalmente a que existen miles de biomarcadores potenciales de la ingesta de polifenoles, así como al efecto de la microbiota intestinal. Dichos microorganismos metabolizan parte de los polifenoles de la dieta modificando con ello su absorción, biodisponibilidad y actividad biológica ⁴⁰⁰.

Respecto a la absorción de los compuestos fenólicos, es importante indicar que es baja en nuestro organismo, siendo los metabolitos de fase I y II (MFII) los que llegan al torrente sanguíneo, órganos y tejidos ⁴⁰¹, y por tanto los responsables de producir sus diversos efectos biológicos ⁴⁰². Por otra parte, el transporte de estos compuestos a través

del cuerpo ha sido poco investigado. Sin embargo, existen algunos estudios que indican que los polifenoles dietéticos circulan por el plasma asociados con las lipoproteínas humanas ⁴⁰³ incluidas las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ⁴⁰⁴, los glóbulos rojos ⁴⁰⁵, y otras proteínas plasmáticas ⁴⁰⁶. También cabe destacar, que los polifenoles y sus metabolitos de fase I y II llegan al cerebro ⁴⁰⁷ donde podrían estar ejerciendo sus acciones en la salud ⁴⁰⁸ siendo aún desconocido cómo atraviesan la barrera hematoencefálica ⁴⁰⁹. Bajo este contexto, algunas investigaciones han sugerido la encapsulación de estos componentes, como por ejemplo en vesículas extracelulares (VE) como los exosomas, con el fin de aumentar su actividad biológica, convirtiéndose en una potencial herramienta terapéutica tanto a nivel nutricional como farmacológico. Estas VE llamadas exosomas se caracterizan por tener un tamaño de entre 30-100 nm y son liberadas por las células al ambiente extracelular; curiosamente, una de sus características principales es que pueden cruzar la barrera hematoencefálica ⁴¹⁰.

El presente estudio se llevó a cabo con proantocianidinas, un tipo de flavonoide que abunda en los extractos y semillas de uva ⁴¹¹. A estos compuestos se les han atribuido múltiples efectos beneficiosos en diferentes órganos, incluido el cerebro ⁴¹². Sin embargo, la hipótesis de que las proantocianidinas y otros polifenoles podrían encapsularse en exosomas durante su tránsito por el tracto digestivo o durante su absorción, aún no ha sido comprobada. Por todo ello, el objetivo principal de este estudio fue determinar si las proantocianidinas y sus metabolitos derivados de la microbiota intestinal o de las enzimas de fase II pueden ser transportados a través de los exosomas.

6.2 Materiales y Métodos

6.2.1 Reactivos

Los reactivos utilizados fueron: acetona, metanol, y acetonitrilo, todos de grado HPLC, y ácido fosfórico de marca Merck KGaA (Darmstadt, Alemania). El agua utilizada fue de tipo ultrapura, obtenida mediante el sistema Millipore Milli-Q (Madrid, España). El ácido acético glacial se adquirió de Panreac (Barcelona, España). La (+) catequina, la (-) epicatequina, el ácido benzoico, el floroglucinol, el ácido 3-hidroxibenzoico, el ácido 4-hidroxibenzoico, el ácido protocatecuico, el ácido 2-(4-hidroxifenil) acético, el ácido 2-(3,4-dihidroxifenil) acético, el ácido 3-(4-hidroxifenil) propiónico, el ácido vanílico, el ácido gálico, el ácido hipúrico, el ácido ferúlico, la proantocianidina B2, el galato de

epigallocatequina (EGCG) y el pirocatecol (estándar interno, IS) se adquirieron de Fluka / Sigma-Aldrich (Madrid, España), mientras que la 5-(3',4'-dihidroxifenil) - γ -valerolactona se adquirió de Biozol (Eching, Alemania). Todas las soluciones estándar se disolvieron de forma individual en metanol a una concentración de 2000 mg L⁻¹. Las soluciones estándar se prepararon cada tres meses y se almacenaron en frascos de vidrio oscuro a -20 °C. También se preparó una solución estándar mixta en metanol con una concentración de 200 mg L⁻¹ con cada uno de los siguiente reactivos: (+) catequina, (-) epicatequina, ácido benzoico, cloroglucinol, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido prototécúico, ácido 2-(4-hidroxifenil)acético, ácido 2-(3-4-dihidroxifenil) acético, ácido 3-(4-hidroxifenil) propiónico, ácido vanílico, el ácido gálico, el ácido hipúrico, el ácido ferúlico, el EGCG, el 5-(3',4'-dihidroxifenil)- γ -valerolactona, y la proantocianidina B2. Esta mezcla se preparaba de forma semanal y era almacenada en frascos de vidrio oscuro a -20 °C. Esta solución estándar se diluyó diariamente a la concentración deseada con una solución de acetona/agua Milli-Q/ácido acético a 70/29,5/0,5; v/v/v para el análisis por cromatografía.

6.2.2 Preparación del extracto de proantocianidina de semilla de uva (EPSU)

En el presente estudio se utilizó un EPSU, proporcionado por Les Dérives Résiniques et Terpéniques (Dax, Francia). Esta sustancia estaba compuesta por los siguientes compuestos fenólicos (mg L⁻¹): catequina (121,32), epicatequina (93,44), dímero de proantocianidina B1 (88,80), dímero de proantocianidina B3 (46,09), dímero de proantocianidina B2 (33,24), ácido gálico (31,07) y galato de epicatequina (21,24). La composición detallada del extracto se puede encontrar en el informe de Margalef *et al* 413.

6.2.3 Procedimiento experimental en animales

Todos los procedimientos relacionados con el uso y cuidado de animales fueron aprobados por el Comité de Ética Animal de la Universitat Rovira i Virgili (Código 9495 de la Generalitat de Catalunya). En concreto, para este estudio se llevaron a cabo dos experimentos con animales. El primero se trató de un estudio preliminar en el que se utilizaron ratas tipo Wistar macho (n=4), las cuales tenían un peso entre 386-481 g (Laboratorios Charles River, Barcelona, España) mantenidas en un período de luz/oscuridad de 12/12 h. El periodo de luz se iniciaba a las 7:00 am y la sala de

animalario se mantenía a una temperatura de 22 °C. A su vez, estas ratas eran alimentadas *ad libitum* con una dieta estándar de pienso (AO4, Panlab, Barcelona, España) y agua directamente de la tubería. El periodo de adaptación en el animalario fue de una semana. Una vez superado este periodo, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche y eran alimentados por sonda con 250 mg de EPSU por kg de peso corporal en agua. Los grupos experimentales analizados fueron: grupo EPSU, que consumió el extracto fenólico (n=2), y el grupo control (n=2), al cual se le dio agua mediante sonda gástrica entre las 7:00 y las 8:00 am. Las ratas se sacrificaron por decapitación después de 3 h. La sangre fue recolectada utilizando viales no heparinizados y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. Las muestras de plasma se obtuvieron por centrifugación a 2000xg, durante 15 min, a 4 °C y fueron almacenadas a -80°C hasta el aislamiento de los exosomas o el análisis cromatográfico.

Para el segundo experimento se utilizaron ratas Wistar macho (n=15) que pesaban entre 386-481 g (Laboratorios Charles River, Barcelona, España). Estos animales fueron tratados bajo las mismas condiciones descritas en el experimento 1. Los animales se dividieron en cinco grupos de tres ratas cada uno de la siguiente forma: grupo basal: ayuno durante la noche y sacrificados a tiempo 0; grupo control a 3 h: agua por intubación gástrica y sacrificados a las 3 h; grupo control a 7 h: agua mediante sonda gástrica y sacrificados a las 7 h; grupo EPSU 3 h: una sonda oral con 250 mg de EPSU por kg de peso corporal en agua y sacrificados después de 3 h; grupo EPSU 7 h: una sonda oral con 250 mg de EPSU por kg de peso corporal en agua y sacrificados después de 7 h.

En la **Tabla 6.1** se resume como se asignaron los diferentes grupos experimentales de ambos experimentos y sus correspondientes tratamientos.

Tabla 6.1 Diseño experimental

Experimento	Grupo	Tratamiento	Sexo	Tiempo (h)*	Tamaño de muestra (n)
1	Control	agua	machos	3	2
1	EPSU	EPSU	machos	3	2
2	Basal	ninguno	machos	0	3
2	Control-3	agua	machos	3	3
2	Control-7	agua	machos	7	3
2	EPSU-3	EPSU	machos	3	3
2	EPSU-7	EPSU	machos	7	3

* Tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento por sonda gástrica hasta el sacrificio del animal. EPSU: extracto de proantocianidinas de semillas de uva.

6.2.4 Aislamiento de exosomas

Los exosomas fueron asilados a partir de 250, 500 y 750 μ L de plasma de ratas mediante dos metodologías diferentes. El primer método se basó en la precipitación de polímeros usando el kit miRCURY® Exosome de suero y plasma (Qiagen, Dinamarca) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El segundo método se llevó a cabo mediante ultracentrifugación. Dicho método consistió en diferentes centrifugaciones secuenciales, a partir de una velocidad de 3.000xg durante 4 min, seguido de 5.000xg durante 4 min y otra de 13,000xg durante 1 min. Finalmente, las muestras de plasma se diluyeron en 7 mL de PBS y se ultracentrifugaron a 100.000xg durante 2 horas a 4°C. El precipitado que contenían los exosomas y el sobrenadante se mantuvieron a -80°C hasta el análisis cromatográfico.

6.2.5 Identificación y cuantificación de compuestos fenólicos

El análisis de polifenoles y sus metabolitos en las muestras de suero se realizó siguiendo la metodología estandarizada descrita anteriormente en la **sección 6.2.2**, según el método de Margalef *et al*⁴¹³.

Extracción de compuestos fenólicos

Previo al análisis cromatográfico, el sobrenadante obtenido por ultracentrifugación a partir del extracto de proantocianidinas se liofilizó y se reconstituyó en un volumen de 2 mL. Por su parte, las muestras de plasma, exosomas o sobrenadante se extrajeron según el método propuesto por Margalef *et al*, utilizando 30 μ m de OASIS HLB μ Elution Plates (Waters). Brevemente, los microcartuchos se acondicionaron secuencialmente

Transporte de polifenoles a través de exosomas

con 250 μL de metanol y 250 μL de ácido acético al 0,2%. Se mezcló una alícuota de muestra (250 μL) con 300 μL de ácido fosfórico al 4% y 50 μL de pirocatecol (1000 $\mu\text{g L}^{-1}$). Los compuestos fenólicos retenidos se eluyeron con 2 x 50 μL de acetona: agua Milli-Q: solución de ácido acético (70: 29,5: 0,5, v: v: v). La solución eluida se inyectó directamente en el espectrómetro de masas de triple cuadrupolo en tándem de cromatografía líquida (LC-MS/MS).

Análisis cromatográfico

El análisis cromatográfico se realizó utilizando un UHPLC 1290 Infinity II Series acoplado a un QqQ/MS 6490 Series (Agilent Technologies) y la columna cromatográfica Zorbax SB-Aq (150 mm \times 2,1 mm di, 3,5 μm de tamaño de partícula) de Agilent Technologies. La separación cromatográfica se realizó con una fase móvil de ácido acético al 0,2% (A) y acetonitrilo (B). El gradiente utilizado fue 0 min, 5% B; 10 min, 55% de B; 12 min, 80% de B; 15 min, 80% de B; 16 min, 5% de B a una velocidad de flujo de 0,4 mL min^{-1} . La temperatura de la columna se fijó en 25 $^{\circ}\text{C}$ y el volumen de inyección fue de 2,5 μL . Los parámetros de la fuente que operan en ionización por electropulverización negativa (ESI $^{-}$) en la respuesta máxima fueron: una temperatura y un flujo del gas de 200 $^{\circ}\text{C}$ y 14 L min^{-1} , respectivamente; una presión de gas del nebulizador de 20 psi; una temperatura y un flujo del gas envolvente de 250 $^{\circ}\text{C}$ y 11 L min^{-1} , respectivamente; y un voltaje capilar de 3000 V y un voltaje de boquilla de 1500 V. Las transiciones de MRM, así como el tiempo de retención, se resumen a continuación en la **Tabla 6.2**

Tabla 6.2 Optimización de las fases de transición de MRM

Metabolito	Tiempo de retención (min)	Precursor ion (m/z)	Producto ion (m/z) (CE(V))
Ácido benzoico	5,86	121,1	121 (0), 77 (8), 59 (4)
Phloroglucinol *	2,19	125	83 (8), 57,1 (16), 41 (40)
Ácido fenilacético **	5,92	135	100 (5), 91 (5)
Ácido 3-hidroxi-benzoico *	4,51	137,1	93 (8), 65 (28), 41 (60)
Ácido fenil-propiónico **	7,24	149	149 (0), 105 (10)
Ácido 3-hidroxi-fenilacético *	4,34	151,1	107 (12), 93,1 (20), 79,1 (16)
Ácido 4-hidroxi-fenilacético *	4,13	151,1	107 (12), 93,1 (20), 79,1 (16)
Ácido protocatecúico*	3,32	153,1	109 (12), 91,1 (28), 53,1 (24)
Ácido 4-hidroxi-fenilpropiónico*	5,06	165,1	121,1 (8), 93 (8), 58,9 (8)
Ácido 3-hidroxi-fenilpropiónico**	4,79	165,1	121,1 (8), 93 (8), 58,9 (8)
Ácido 3,4-di-hidroxi-fenilacético*	3,20	167,1	108 (20), 149,1 (20), 123,1 (12)
Ácido vanílico *	4,65	167,1	152,2 (12), 123 (12), 108,1 (20)
Ácido gálico *	2,44	169,1	124,9 (12), 79,1 (28), 51,1 (32)
Ácido hipúrico *	3,90	178,2	134,1 (8), 132,2 (16), 77,2 (16)
Ácido cafeico *	4,74	179,1	135 (16), 107,1 (24), 89,1 (32)
Ácido homovanílico**	3,25	181	163 (10), 134 (20)
Ácido 3,4-di-hidroxi-fenilpropiónico**	3,85	181,2	181 (10), 137 (10), 110,2 (4)
Ácido 3-O-metil- gálico **	3,72	183	168 (10), 124 (10)
Ácido 4-hidroxi-fenilvalérico **	7,30	193	193 (0), 175 (10)
Ácido ferúlico *	5,96	193,2	178,1 (8), 149,1 (8), 134 (12)
3,4-di-hidroxi-fenilvalerolactona *	5,07	207,2	163 (12), 122 (16), 109 (20)
Ácido 5,3-di hidroxi -fenilvalérico **	9,21	209	209 (0), 147 (0)
Ácido 4- hidroxi -5-(3',4'-di hidroxi-fenil)-valérico **	7,20	225	181 (10), 163 (10)
Epicatequina*	4,57	289,3	245,1 (10), 123 (28), 109 (24)
Catequina*	4,20	289,3	245,1 (10), 123 (28), 109 (24)
4-O-metil-epicatequina***	5,10	303	285 (10), 137 (20)
3-O-metil-epicatequina***	5,40	303	285 (10), 137 (20)
Metil- epicatequina-O-sulfato***	5,35	383	303 (20), 245 (10)
Metil-catequina-O- sulfato ***	5,05	383	303 (20), 245 (10)
Catequina/epicatequina-O-sulfato A***	4,35	369	289 (20), 245 (20)
Catequina/epicatequina-O-sulfato C***	4,73	369	289 (20), 245 (20)
Catequina/epicatequina-O-sulfato B***	4,55	369	289 (20), 245 (20)
Catequina/epicatequina-O-sulfato D***	5,00	369	289 (20), 245 (20)
Galato de epigalocatequina *	4,97	457,1	305,1 (20), 169 (16), 125 (48)
Catequina-5-O-glucuronido****	3,40	465	289 (20), 203 (40)
Catequina-7-O-glucuronido ****	3,00	465	289 (20), 203 (40)
Glucurónido de epicatequina ***	3,60	465	289 (20), 203 (40)
3'-O-metil-catequina-5-O- glucuronido ****	4,22	479	303 (20), 289 (20)
3'-O-metil-catequina-7-O-glucuronido****	3,70	479	303 (20), 289 (20)
3'-O-metil-epicatequina-7-O-glucuronido	4,30	479	303 (20), 289 (20)

Transporte de polifenoles a través de exosomas

Procianidina B2*	4,38	577,5	425,2 (16), 407 (24), 289 (24)
Procianidina B1***	3,78	577,5	425,2 (16), 407 (24), 289 (24)
Procianidina B3****	4,05	577,5	425,2 (16), 407 (24), 289 (24)

*Identificación de los compuestos comerciales estándar. ** Identificación tentativa basada en el ión precursor y fragmentos de masa y HPLC/tiempos de retención. *** Identificación provisional basada en el ión precursor y los fragmentos de masa y HPLC/tiempos de retención. **** Identificación provisional basada en los iones precursores y los fragmentos de masa y los tiempos de retención de la HPLC

Análisis cuantitativo

Para la cuantificación, se utilizó un *pool* de plasma de las ratas de tipo control, a las que se les administró agua, enriquecido con 10 concentraciones diferentes de los patrones estándar con el fin de obtener las curvas de calibración. Los compuestos analizados en las muestras de plasma se cuantificaron interpolando la relación de abundancia pico analito/IS en las curvas estándar resultantes. De acuerdo con el método de Margalef *et al*, previamente descrito y validado en la literatura científica, se utilizó pirocatecol como IS. Los parámetros de calidad, como la detección de la curva de calibración y los límites de detección y de cuantificación (LDD y LDC, respectivamente) y los límites de detección y cuantificación del método (MDL y MQL, respectivamente), se muestran en la **Tabla 6.3**. Debido a la falta de estándares apropiados, los metabolitos de catequina, epicatequina y galato de epicatequina se cuantificaron tentativamente utilizando las curvas de calibración de los estándares de catequina, epicatequina y EGCG, respectivamente. De manera similar, los dímeros de proantocianidina B1 y B3 se cuantificaron usando las curvas de calibración del dímero de proantocianidina B2. Con respecto a los metabolitos microbianos del colon, para los que no había un estándar disponible, los metabolitos fenilacético, fenilpropiónico y valérico se cuantificaron provisionalmente utilizando las curvas de calibración del ácido 2- (4-hidroxifenil) acético, ácido 2- (4-hidroxifenil) propiónico, y 5- (3', 4'-dihidroxifenil).

Tabla 6.3 Validación de la determinación de los compuestos fenólicos por métodos μ SPE-LC-MS/MS en suero.

Componente	Curva de calibración	Determinación del coeficiente (R2)	Linealidad (μ M)	LDD (nM)	LDC (nM)	MDL (nM)	MQL (nM)
Catequina	$y=0,69x$	0,996	0,034-17,22	1,012	3,374	0,405	1,350
Epicatequina	$y=0,68x$	0,995	0,014-17,22	1,167	3,889	0,467	1,556
Regulador de procianidina B2	$y=2,58x$	0,999	0,003-8,64	0,182	0,607	0,073	0,243
Ácido gálico	$y=0,21x$	0,993	0,012-5,8	0,408	1,361	0,163	0,544
Ácido Vanílico	$y=1,27x$	0,999	0,012-5,8	0,636	2,120	0,254	0,848
5-(3',4'-dihidroxifenil) - γ -valerolactona	$y=2,97x$	0,999	0,01-4,8	1,064	3,546	0,426	1,418
Ácido 3-(4-hidroxifenil) propiónico	$y=0,52x$	0,999	0,024-6,018	0,636	2,120	0,254	0,848
Ácido 2-(3,4-dihidroxifenil) acético	$y=0,26x$	0,994	0,024-5,95	0,636	2,120	0,254	0,848
Ácido 2-(3-hidroxifenil) acético	$y=0,42x$	0,99	0,131-1,64	0,636	2,120	0,254	0,848
Ácido 2-(4-hidroxifenil) acético	$y=0,47x$	0,992	0,013-32,90	0,636	2,120	0,254	0,848
Ácido 3-hidroxibenzoico	$y=0,275x$	0,995	0,029-7,24	0,498	1,661	0,199	0,664
Ácido benzoico	$y=3,27x$	0,992	0,08-8,19	0,170	0,690	0,070	0,280
Ácido ferúlico	$y=4,41x$	0,998	0,01-5,15	0,260	0,770	0,100	0,310
Ácido hipúrico	$y=0,24x$	0,953	5,58-55,81	0,170	0,520	0,070	0,210

Límite de detección (LDD); límite de cuantificación (LDC); límite de detección del método (MDL); límite de cuantificación del método (MQL).

6.2.6 Análisis estadístico

Los valores descriptivos se presentan como medias. Se utilizó ANOVA de una vía seguida de la prueba *post-hoc* de comparación de Tukey para analizar el número de vesículas en los dos métodos (kit de precipitación vs ultracentrifugación) y también para evaluar el efecto de la suplementación con polifenoles en la dieta. Las diferencias en el nivel $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativas. Los análisis se realizaron con el software GraphPad Prism V.8 (La Jolla, CA, EE. UU.).

6.3 Resultados

6.3.1 Análisis de la biodistribución de compuestos fenólicos en muestras de suero

Como se ha indicado previamente en la introducción, los efectos beneficiosos sobre la salud asociados al consumo de polifenoles en la dieta dependen en gran medida de su biodisponibilidad.. Aunque en la literatura se ha descrito que los polifenoles dietéticos se transportan en el plasma asociados con diferentes moléculas, incluidas las proteínas

plasmáticas, las lipoproteínas y los glóbulos rojos ⁴⁰³ es necesario continuar con más investigaciones que ayuden a dilucidar el transporte de moléculas asociadas a los polifenoles en nuestro organismo. Otros mecanismos como por ejemplo el transporte de polifenoles a través de VE aún se desconocen. Es por ello, por lo que en la presente investigación se han obtenido y caracterizado polifenoles presentes en exosomas de plasma de rata tras la ingesta de EPSU.

En una primera fase, se aislaron exosomas de plasma de rata tres horas después de la administración de una dosis única de 250 mg por kg de peso corporal en agua de EPSU, mediante el método de precipitación de polímeros (miRCURY® Exosome Serum/Plasma Kit) como se detalla en la **sección 6.2.4**. Se probaron diferentes volúmenes de plasma: 250, 500 y 750 µL con el objetivo de determinar la máxima sensibilidad a la que podrían ser detectados los polifenoles y sus metabolitos microbianos (CDM) y MFII, en la cantidad mínima necesaria de plasma. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis cromatográfico a fin de detectar la presencia de polifenoles y sus metabolitos tanto en el precipitado que contiene los exosomas como en las muestras sobrenadantes.

Como se observa en la **Figura 6.1**, los resultados demostraron que los compuestos no metabolizados (CNM) representaron la minoría de moléculas transportadas. Por su parte, los metabolitos de origen mixto (OM) y los compuestos derivados de la microbiota fueron los más representados en la fracción de exosomas, tal y como se puede apreciar en la **Tabla 6.4**. Estos resultados ponen de manifiesto que tanto la microbiota intestinal como las enzimas de fase II metabolizan ampliamente los polifenoles de la dieta ⁴¹⁴. Sin embargo, la proporción relativa de polifenoles y sus metabolitos presentes en las muestras de sobrenadante fue mucho mayor que la que se encuentra en los exosomas (**Figura 6.1**). En cuanto a los niveles de plasma adecuado para la detección de polifenoles, la ausencia de aumento de sensibilidad en la detección de los niveles de polifenoles de 500 a 750 µL de plasma confirmó que 500 µL era una cantidad adecuada de material de partida para determinar de manera inequívoca el posible transporte de estas moléculas en los exosomas circulantes.

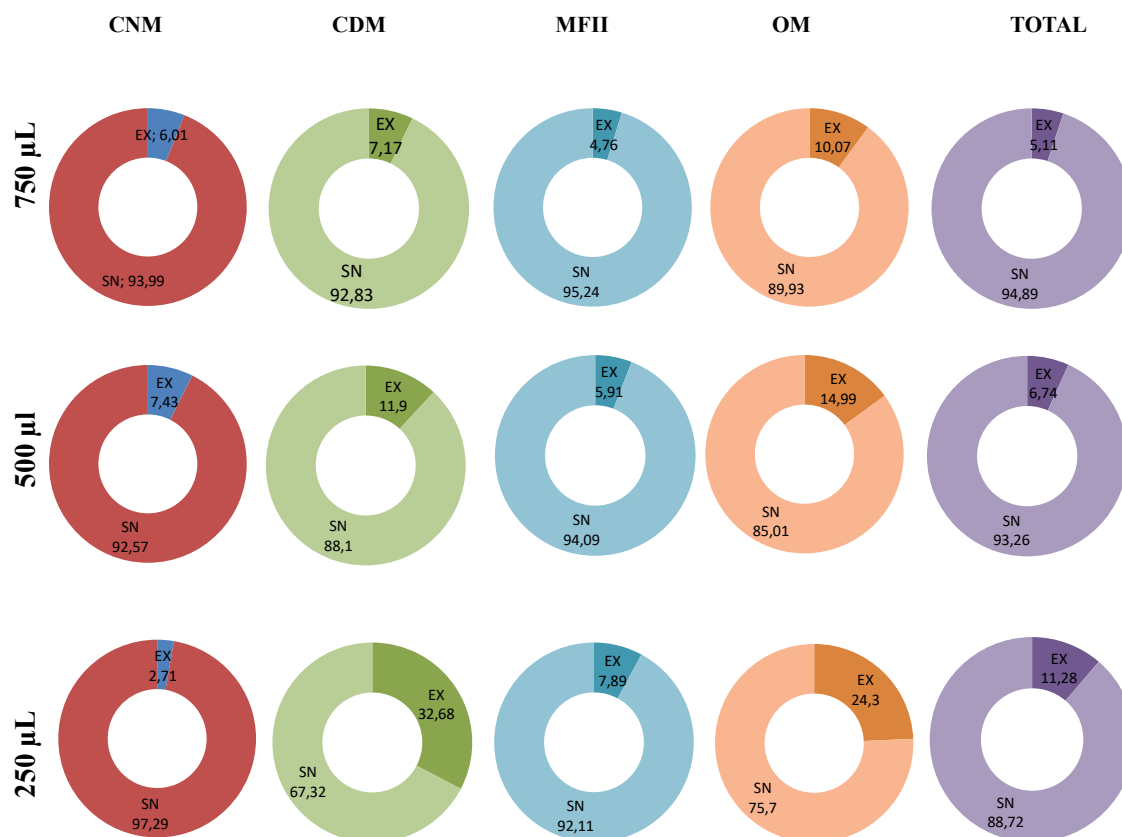


Figura 6.1 Biodistribución de compuestos fenólicos en muestras de suero. EX: fracción de exosomas; SN: fracción del sobrenadante; CNM: compuestos no metabolizados; MFII: metabolitos de fase II; OM: metabolitos de origen mixto; CDM: compuestos derivados de microorganismos.

Tabla 6.4 Concentración de metabolitos fenólicos detectados en exosomas y sobrenadante

	Compuesto (pmol)	250 μ L		500 μ L		750 μ L	
		EX	SN	EX	SN	EX	SN
CNM	Catequina	0,4 \pm 0,00	14,1 \pm 0,01	1,4 \pm 0,00	22,0 \pm 0,01	1,7 \pm 0,00	32,7 \pm 0,01
	Epicatequina	1,7 \pm 0,00	63,7 \pm 0,01	11,5 \pm 0,00	112,0 \pm 0,04	15,2 \pm 0,00	189,3 \pm 0,03
	Dímero de procianidina B2	1,0 \pm 0,00	30,0 \pm 0,01	2,3 \pm 0,00	55,2 \pm 0,01	3,1 \pm 0,00	90,2 \pm 0,04
MFII	3-O-metil-epicatequina	6,7 \pm 0,00	120,5 \pm 0,01	20,7 \pm 0,00	234,1 \pm 0,05	23,6 \pm 0,00	334,3 \pm 0,00
	Metilcatequina	3,4 \pm 0,00	42,3 \pm 0,02	4,0 \pm 0,00	81,1 \pm 0,05	6,6 \pm 0,00	105,3 \pm 0,03
	Sulfato de catequina	23,5 \pm 0,01	65,0 \pm 0,03	20,9 \pm 0,02	158,0 \pm 0,01	17,2 \pm 0,01	279,7 \pm 0,11
	Sulfato de Metilcatequina	22,6 \pm 0,01	329,6 \pm 0,15	50,2 \pm 0,01	770,8 \pm 0,00	53,4 \pm 0,01	1098,0 \pm 0,03
	Epicatequina-sulfato	10,2 \pm 0,00	7,6 \pm 0,00	21,1 \pm 0,01	24,2 \pm 0,00	7,0 \pm 0,01	47,3 \pm 0,03
	Glucurónido de catequina	690,8 \pm 0,13	8556,4 \pm 0,98	773,0 \pm 0,88	22629,8 \pm 10,3	1734,1 \pm 0,14	35 611,2 \pm 5,82
	Glucurónido de epicatequina	1497,1 \pm 0,31	18804,9 \pm 1,30	3291,3 \pm 0,38	48282,2 \pm 15,46	3472,4 \pm 0,42	72 629,7 \pm 9,80
	Glucurónido de 3-O-metilcatequina	65,6 \pm 0,07	556,9 \pm 0,12	161,1 \pm 0,06	1389,6 \pm 0,79	164,0 \pm 0,01	2233,9 \pm 0,59
	Glucurónido de 3'-O-metilepicatequina	1093,2 \pm 0,11	11339,5 \pm 0,71	1934,0 \pm 0,40	26315,4 \pm 10,00	2182,7 \pm 0,19	40 785,6 \pm 1,57
OM	Ácido gálico	233,9 \pm 0,01	724,9 \pm 0,07	216,5 \pm 0,01	1223,7 \pm 0,31	213,5 \pm 0,01	1902,4 \pm 0,20
	Ácido vanílico	2,4 \pm 0,00	11,0 \pm 0,00	2,9 \pm 0,00	20,4 \pm 0,01	3,3 \pm 0,00	33,3 \pm 0,01
CDM	Ácido 3'-O-metil-gálico	20,7 \pm 0,00	375,1 \pm 0,09	44,4 \pm 0,01	781,9 \pm 0,25	39,3 \pm 0,00	1339,9 \pm 0,29
	Ácido fenil-propiónico	846,2 \pm 0,23	1143,3 \pm 0,25	748,5 \pm 0,69	4017,6 \pm 1,93	544,0 \pm 0,20	6874,2 \pm 0,54
	Ácido 2- (3-hidroxifenil) propiónico	367,7 \pm 0,18	1412,7 \pm 0,91	320,3 \pm 0,00	3815,4 \pm 39	359,1 \pm 0,01	5393,8 \pm 0,13
	Ácido 2- (4-hidroxifenil) propiónico	204,9 \pm 0,04	261,3 \pm 0,04	185,3 \pm 0,15	908,5 \pm 0,32	149,6 \pm 0,05	1476,7 \pm 0,15
	Ácido 3- (3,4-dihidroxifenil) propiónico	307,0 \pm 0,20	419,2 \pm 0,32	175,3 \pm 0,01	1768,4 \pm 0,25	183,3 \pm 0,11	2388,7 \pm 1,81
	Ácido 4-hidroxi-5-fenilvalérico	13,6 \pm 0,01	20,5 \pm 0,01	14,1 \pm 0,01	64,1 \pm 0,01	9,9 \pm 0,01	112,3 \pm 0,04
	Ácido 4-hidroxi-5- (3'-hidroxifenil) valérico	1,0 \pm 0,00	1,6 \pm 0,00	0,9 \pm 0,00	5,4 \pm 0,00	0,7 \pm 0,00	7,3 \pm 0,00
	Ácido benzoico	131,1 \pm 0,01	299,1 \pm 0,02	124,9 \pm 0,03	488,1 \pm 0,10	107,9 \pm 0,01	668,5 \pm 0,07
	Ácido 3-hidroxibenzoico	136,6 \pm 0,01	222,9 \pm 0,27	116,3 \pm 0,06	968,3 \pm 0,60	116,0 \pm 0,00	1467,3 \pm 0,36
	Ácido ferúlico	1,4 \pm 0,00	3,6 \pm 0,00	1,0 \pm 0,00	7,3 \pm 0,00	1,3 \pm 0,00	10,7 \pm 0,00
	Ácido homovanílico	24,3 \pm 0,00	73,3 \pm 0,01	18,8 \pm 0,00	127,6 \pm 0,06	29,3 \pm 0,00	211,6 \pm 0,03

Concentración de metabolitos fenólicos detectados en la fracción que contiene los exosomas (EX) y fracciones de sobrenadante (SN) en diferentes volúmenes de plasma después de tres horas de administración del extracto de EPSU (n=2 ratas). CNM: compuestos no metabolizados. MFII: metabolitos de fase II; MO: origen mixto; CDM: compuestos derivados de microorganismos.

6.3.2 Evaluación de metabolitos derivados de microbios en exosomas después de la ingestión de EPSU

Con el fin de verificar si los exosomas están enriquecidos en CDM se utilizó una segunda cohorte de animales a la que se tomó la muestra plasmática durante más tiempo (hasta 7 horas) tras la administración del tratamiento por sonda, con el fin de darle tiempo suficiente a la microbiota para metabolizar los polifenoles y así poder detectar su incorporación dentro del exosoma. De hecho, estudios previos han demostrado que ciertos metabolitos microbianos alcanzan sus concentraciones plasmáticas más altas a las 7 h de la administración de EPSU ⁴¹⁵. En cuanto al volumen inicial de la muestra se seleccionó un volumen de 500 µL de plasma. Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal se encontraron aproximadamente en un 10% en los exosomas, en comparación con los detectados en la fracción sobrenadante (**Figura 6.2**). En cuanto al tiempo de ingesta no se observaron cambios importantes entre las 3 h y 7 h posteriores a la ingesta del extracto fenólico en comparación con el del grupo basal.

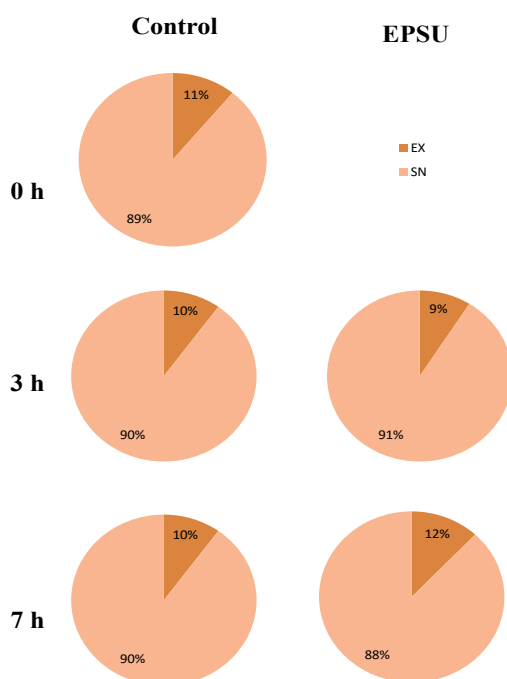


Figura 6.2 Distribución de compuestos de polifenoles derivados de microorganismos (CDM) en sobrenadantes y exosomas. Los exosomas de ratas tratadas con EPSU después de la ingesta basal (0 h), 3 y 7 horas se aislaron mediante ultracentrifugación. Los CDM fueron analizados mediante LC-MS / MS (n≥ 3 animales por grupo).

6.3.3 Análisis de métodos de aislamientos de exosomas y su influencia en el transporte de polifenoles: ultracentrifugación vs kit de precipitación de polímeros

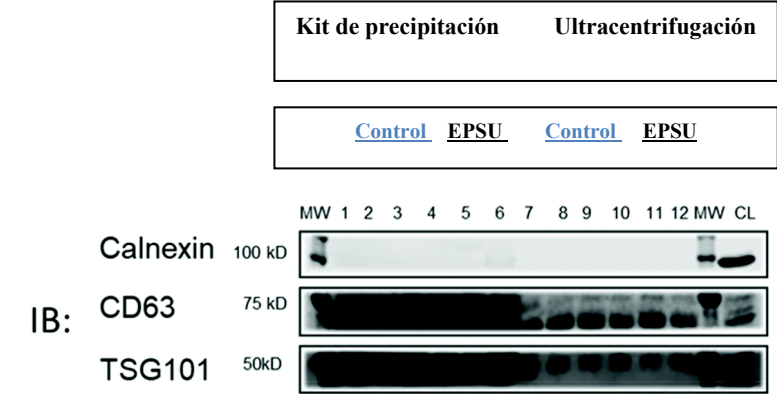
En la actualidad existen varios métodos disponibles para el aislamiento de exosomas, sin embargo, no hay consenso sobre cuál es el mejor. Teniendo en cuenta que el tipo de extracción podría tener un efecto sobre los resultados obtenidos, se procedió a comprobar la influencia del método de aislamiento, así como verificar si los exosomas son realmente transportadores de polifenoles. Para ello, se compararon dos métodos basados en dos enfoques totalmente diferentes: un kit de precipitación comercial y el método de ultracentrifugación. Es importante destacar que la posibilidad de que los polifenoles se transporten en las VE aún no se ha demostrado, lo que quiere decir que, si bien el método de extracción podría afectar, también existe la posibilidad de que nuestra hipótesis sea nula.

En cuanto a la ultracentrifugación, en la literatura se ha descrito que separa las VE del suero con rendimientos más bajos que otros métodos, pero con una pureza notablemente mayor en comparación con los reactivos de precipitación ⁴¹⁶. Ahora bien, los resultados indican que cuando se caracterizan los exosomas obtenidos por ambos métodos (**Figura 6.3-A**), se observa que los exosomas de rata obtenidos por ambas metodologías contenían marcadores exosomales CD63 y TSG101, así como que ambos carecen del marcador de retículo endoplásmico Calnexin, que usamos como controles negativos de exosomas. Sin embargo, el análisis de proteínas mediante Western mostró una mayor pureza de los exosomas aislados por ultracentrifugación.

En cuanto al kit de precipitación, los resultados mostraron que mediante este método se producen VE de mayor tamaño y con mayor concentración que en la ultracentrifugación (**Figura 6.3-B**). A su vez, se observó que el uso del kit de precipitación conllevaba a que el EPSU indujera la liberación de VE en el plasma.

Los datos obtenidos de recuperación de exosomas siete horas después de la administración de EPSU mostraron que los polifenoles y sus metabolitos eran más abundantes en los exosomas aislados por el método del kit de precipitación. Por el contrario, los niveles de exosomas aislados por ultracentrifugación eran mucho más bajos, observándose, incluso solo pequeñas trazas (**Figura 6.3-C**).

A



B

Grupo experimental	Kit de precipitación		Ultracentrifugación	
	Control	EPSU	Control	EPSU
Media (diámetro/nm)	188,57 ±11,43 ^a	181,43 ±6,37 ^a	146,30 ±9,39	162,98 ±7,26
Moda (diámetro/nm)	139,90 ±12,64 ^a	151,25 ±17,75 ^a	104,5 ±0,92	116,05 ± 2,59
Concentración de partícula (partícula/mL)	2,98 x 10E9 ^a	4,94x 10E9 ^b	1,50x 10E9	1,62x 10E9

C

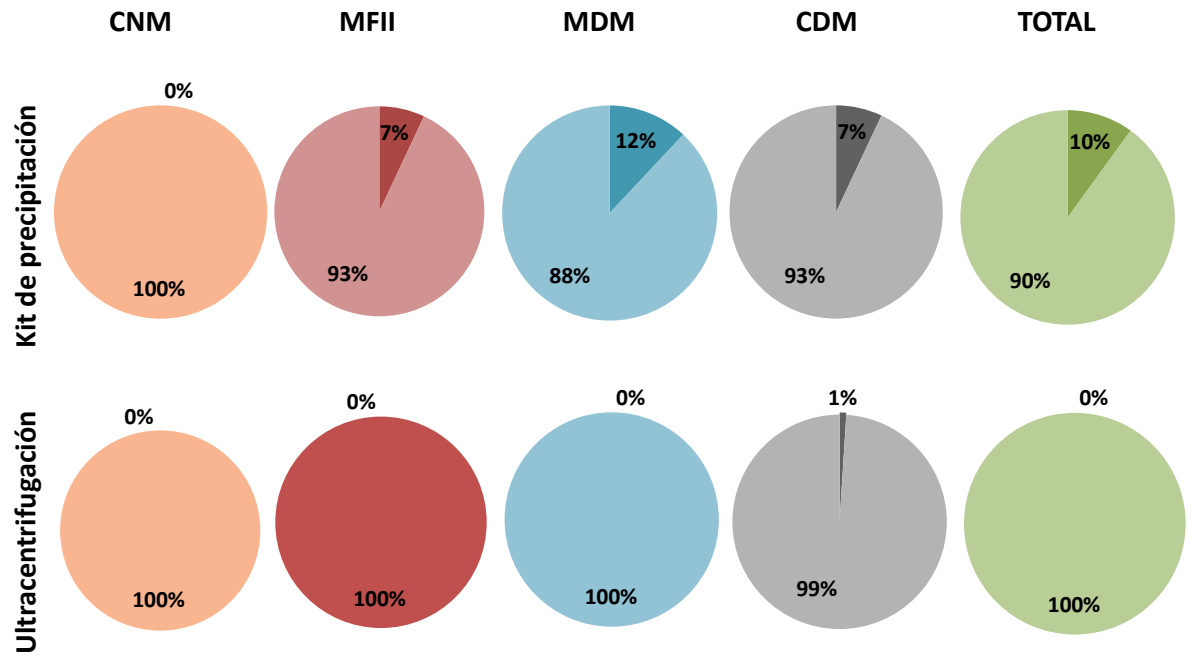


Figura 6.3 Distribución de polifenoles en exosomas. (A) Análisis de transferencia Western de exosomas de rata antes y después de la administración del extracto de proantocianidinas de semillas de uva (EPSU), marcador de peso molecular (MW); lisado celular. (CL). (B) Análisis de seguimiento de nanopartículas de exosomas de rata después de 7 horas de ingesta de EPSU. Los valores representan las medias \pm SEM. Los valores con letras diferentes significan diferencias significativas en $p < 0,05$. (C). Distribución de polifenoles en sobrenadantes y muestras de exosomas del tratamiento con EPSU después de 7 horas de ingesta mediante métodos de aislamiento del kit de precipitación y ultracentrifugación. CNM, compuestos no metabolizados; MFII, metabolitos de fase II; OM, origen mixto; CDM, compuestos derivados de microorganismos.

El análisis detallado de todos los metabolitos, incluidos los derivados de la microbiota o los (MFII), arrojó resultados similares como se puede apreciar en la **Tabla 6.5**, donde los CNM siguen teniendo los valores más bajos. A su vez, los valores de concentración de MFII y COM fueron más altos por el método kit por precipitación que por la extracción por ultracentrifugación. Por otro lado, en la **Tabla 6.6** se detallan los datos que comparan los principales metabolitos detectados por LC-MS/MS entre los métodos descritos y tiempos de recolección de la muestra. A su vez se compararon ambas fracciones estudiadas (exosomas y sobrenadante) con el plasma total. Las cantidades de metabolitos obtenidas tras la adición del sobrenadante y las fracciones de exosomas son muy similares a los valores obtenidos en todo el plasma. En conjunto, a partir de estos datos se puede concluir que existen cantidades muy limitadas de polifenoles o de sus metabolitos capaces de ser transportados en los exosomas plasmáticos.

Tabla 6.5 Cuantificación de compuestos fenólicos y metabolitos aislados de vesículas extracelulares en plasma

			CNM		MFII		OM		CDM		Metabolitos totales	
Concentración (pmol)			Kit	UC	Kit	UC	Kit	UC	Kit	UC	Kit	UC
Metabolitos de compuestos fenólicos de la dieta	Control 0 h	SN	0	0	990,8	1480,9	7,8	10,1	48 125,4	50 596,9	49 124,0	52 087,9
		EX	0	0	595,3	72,5	1	1,1	5772,9	249,7	6369,3	323,2
		Total	0	0	1586,1	1553,4	8,8	11,2	53 898,4	50 846,6	55 493,3	52 411,2
		Plasma	0	0	1512,7	1512,7	2,8	2,8	60 476,6	60 476,6	61 992,2	61 992,2
	Control 3 h	SN	0	0	628,1	1017,1	7,3	5,2	29 266,0	36 415,9	29 901,3	37 438,1
		EX	0	0	277	139,9	2,3	1,3	3172,1	110,2	3451,3	251,4
		Total	0	0	905,1	1156,9	9,5	6,4	32 438,1	36 526,2	33 352,6	37 689,5
		Plasma	0	0	886	886	5	5	36 746,7	36 746,7	37 637,8	37 637,8
	Control 7 h	SN	0	0	401,2	393,8	5,43	7,81	25 672,4	32 474,4	26 079,0	32 876,1
		EX	0	0	196,7	121,1	1,3	1,8	2952,3	274,4	3150,4	397,4
		Total	0	0	597,9	514,9	6,7	9,7	28 624,7	32 748,8	29 229,4	33 273,4
		Plasma	0	0	483,2	483,2	3,3	3,3	33 596,6	33 596,6	34 083,2	34 083,2
Dieta complementada con metabolitos de compuestos fenólicos EPSU	EPSU 3h	SN	56	108,5	57 174,3	97 842,9	3515,3	4531	33 411,9	41 761,9	94157,5	144 244,3
		EX	4,4	0	2415,4	131,3	93,9	1,2	3342	266,9	5855,7	399,5
		Total	60,4	108,5	59 589,8	97 974,2	3609,1	4532,2	36 753,9	42 028,9	100 013,2	144 643,9
		Plasma	125,5	125,5	99 542,9	99 542,9	4851,4	4851,4	42 693,7	42 693,7	147 213,6	147 213,6
	EPSU 7h	SN	13,95	16,87	26 434,9	37 601,4	360	363,5	55 795,1	63 094,7	82 604,0	101076,5
		EX	0	0	1999,7	39,5	28,3	2,1	7405,9	261,9	9433,9	303,5
		Total	14	16,9	28 434,6	37 640,9	388,3	365,6	63 201,0	63 356,6	92037,9	101380
		Suero	23,6	23,6	38 111,8	38 111,8	253,5	253,5	64 439,3	64 439,3	102 828,4	102 828,4

Niveles (pmol) de los compuestos fenólicos y metabolitos aislados de vesículas extracelulares plasmáticas después de la administración oral del extracto o vehículo de GSPE detectados con LC-MS / MS después de 3 (n = 6) o 7 h (n = 6). CNM, compuestos no metabolizados; MFII, metabolitos de fase II; OM, origen mixto; CDM, compuestos derivados de microorganismos.

Tabla 6.6 Cuantificación de componentes fenólicos en las diferentes fracciones de muestra

Compuesto	Metabolitos de compuestos fenólicos de la dieta												Dieta con suplementación de EPSU									
	Control 0 h				Control 3 h				Control 7 h				EPSU 3h					EPSU 7h				
	SN	EX	SUM	Suero	SN	EX	SUM	Suero	SN	EX	SUM	Suero	SN	EX	SUM	Suero	SD suero	SN	EX	SUM	Suero	SD suero
Catequina (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Epicatequina (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	36,8	4,3	41,1	84,8	27,1	6,9	0,0	6,9	14,0	2,6
Procianidina B1 (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,5	0,0	3,5	7,1	2,5	1,7	0,0	1,7	2,3	1,2
Procianidina B1 B2 (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	0,2	11,2	18,4	6,8	3,3	0,0	3,3	5,1	1,8
Procianidina B1 B3 (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,6	0,0	4,6	6,3	1,7	2,0	0,0	2,0	2,2	0,7
Galato de epigallocatequina (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3-O-metil-Epicatequina (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	38,9	5,7	44,6	104,0	29,7	20,3	4,5	24,8	50,4	13,4
4-O-metil-Epicatequina (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	18,2	1,2	19,4	45,7	11,5	13,8	1,5	15,3	29,8	7,6
Catequina/epicatequina-O-sulfato A (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	0,0	3,3	3,9	1,1	0,0	0,0	0,0	0,5	0,4
Catequina/epicatequina-O-sulfato B (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,2	0,0	6,2	6,4	2,3	0,0	0,0	0,0	1,1	1,0
Catequina/epicatequina-O-sulfato C (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	19,3	9,6	0,0	0,0	0,0	2,2	0,4
Catequina/epicatequina-O-sulfato D (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7	2,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,3
Metil-catequina-O-sulfato (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	55,5	2,4	58,0	76,8	15,1	22,7	1,5	24,2	29,7	5,9
Metil-epicatequina-O-sulfato (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	317,5	13,9	331,4	399,0	159,8	107,9	6,4	114,3	123,8	30,3
Catequina-5-O-glucuronida (pmol)	237,4	72,5	309,8	342,0	94,1	43,7	137,7	138,4	18,6	31,3	49,8	36,1	14227,6	574,5	14802,2	23260,8	3686,4	2364,2	129,0	2493,2	3334,6	1165,1
Catequina-7-O-glucuronida (pmol)	7,4	1,0	8,4	10,1	7,6	0,0	7,6	7,4	2,0	0,0	2,0	1,9	952,7	32,8	985,5	1945,1	138,5	157,8	7,0	164,7	313,9	51,7
Glucurónido de epicatequina (pmol)	16,7	69,5	86,2	54,4	5,8	44,7	50,5	18,1	4,5	28,5	33,0	4,5	18107,8	532,4	18640,2	34748,6	6568,9	2975,5	84,5	3060,0	4833,6	1565,9
3'-O-metil-catequina-5-O-glucuronida (pmol)	473,5	204,8	678,3	812,3	305,4	79,3	384,8	547,5	248,0	54,6	302,6	296,7	7806,3	592,9	8399,2	14171,3	4214,8	8922,9	825,7	9748,6	12510,1	2191,6
3'-O-metil-catequina-7-O-glucuronida (pmol)	58,1	5,4	63,5	92,2	28,2	2,2	30,3	51,5	24,8	1,6	26,5	42,0	737,5	37,8	775,2	1489,5	89,5	999,3	63,5	1062,9	1879,2	298,6
3'-O-metil-epicatequina-7-O-glucuronida (pmol)	197,6	242,1	439,7	201,7	186,9	107,2	294,1	123,0	103,3	80,8	184,1	102,0	14902,6	621,7	15524,4	23265,8	3887,2	10850,2	876,2	11726,5	15001,6	1617,1
Ácido gálico (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	98,0	0,8	98,9	141,8	35,8	4,1	0,0	4,1	8,5	7,5
Ácido vanílico (pmol)	7,8	1,0	8,8	2,8	7,3	2,3	9,5	5,0	5,4	1,3	6,7	3,3	8,5	1,9	10,3	8,1	0,6	8,0	1,4	9,4	4,6	1,4
3-O-methyl gallic acid (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3408,7	91,2	3499,9	4701,4	802,4	347,9	26,9	374,8	240,5	5,6
Ácido fenilacético (pmol)	28,5	0,0	28,5	33,4	42,6	0,0	42,6	53,9	70,3	0,0	70,3	90,2	28,8	0,0	28,8	36,1	15,2	102,7	7,1	109,8	132,6	13,9
Ácido 3-hidroxi-fenilacético (pmol)	102,4	6,4	108,8	82,7	66,1	1,9	68,0	64,9	65,9	2,2	68,1	58,1	69,0	5,9	74,9	54,4	18,1	84,7	4,8	89,5	64,9	9,0
Ácido 4-hidroxi-fenilacético (pmol)	271,2	20,5	291,7	195,3	242,6	22,7	265,4	185,2	368,6	19,4	388,0	340,3	175,3	7,4	182,7	134,3	51,7	312,8	19,9	332,8	256,8	62,0
Ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ácido fenilpropiónico (pmol)	34627,8	3613,8	38241,6	35366,1	21486,3	1928,4	23414,8	22848,7	18088,0	1783,6	19871,6	18610,8	25124,6	2135,9	27260,5	27297,9	4861,6	40922,3	5064,5	45986,9	39455,3	8716,3
Ácido 3-hidroxi-fenilpropiónico (pmol)	51,6	301,9	353,5	20,1	64,8	288,4	353,2	26,1	62,5	287,0	349,5	18,6	83,8	276,7	360,5	44,6	23,7	59,8	299,7	359,5	26,6	7,1
Ácido 4-hidroxi-fenilpropiónico (pmol)	16,1	0,0	16,1	12,6	27,4	0,0	27,4	14,1	24,2	0,0	24,2	7,7	20,0	0,0	20,0	24,5	8,3	42,9	0,0	42,9	31,6	14,8
Ácido 3,4-dihidroxi-fenilpropiónico (pmol)	38,1	0,0	38,1	40,0	14,9	0,0	14,9	30,6	40,2	0,0	40,2	37,4	26,6	0,0	26,6	39,4	3,2	37,3	0,0	37,3	39,8	13,3
Ácido 4-hidroxi-fenilvalérico (pmol)	791,7	101,9	893,6	772,1	344,7	71,5	416,1	415,6	356,0	56,8	412,7	375,9	764,9	81,5	846,4	729,8	571,3	3073,6	398,8	3472,4	2989,9	833,1
Ácido 5,3-dihidroxi-fenilvalérico (pmol)	49,9	7,0	56,9	59,4	135,5	10,9	146,4	182,4	89,5	7,2	96,8	117,0	99,2	8,8	108,0	123,5	25,7	64,1	14,8	78,9	147,1	104,4
4-OH-5-(3',4'-dihidroxi-fenil)-ácido valérico (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	2,1	0,0	2,1	2,4	1,9	0,0	1,9	1,5	1,3	0,0	0,0	0,0	1,1	1,1
3,4-dihidroxi-γ-Valerolactona (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ácido benzoico (pmol)	325,7	78,8	404,5	275,1	589,1	77,8	666,8	267,1	406,7	67,4	474,1	358,9	339,2	60,8	400,0	274,3	18,0	527,2	84,5	611,7	379,2	84,5
Ácido 3-hidroxibenzoico (pmol)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ácido ferúlico (pmol)	6,0	0,5	6,4	8,6	3,6	0,0	3,6	4,3	1,8	0,0	1,8	2,0	2,7	0,0	2,7	4,2	1,1	2,2	0,0	2,2	3,8	0,4
Ácido hipúrico (pmol)	11683,8	1627,2	13311,0	23335,7	6133,9	761,3	6895,2	12375,4	5930,4	718,1	6648,5	13172,6	6573,2	757,0	7330,2	13661,4	2677,2	10443,8	1498,2	11942,0	20596,5	2264,3
Ácido homovanílico (pmol)	132,6	14,9	147,5	275,5	114,3	9,2	123,5	277,0	166,0	10,7	176,6	404,6	102,6	7,9	110,5	267,5	16,8	121,5	13,4	134,9	313,9	72,5

Control: ratones que consumieron agua por sonda; EPSU: ratas que consumieron extracto de proantocianidinas de semillas uva por sonda. SN: fracción del sobrenadante; EX: fracción de contiene los exosomas. SUM: sumatoria de las fracciones de EX y SN. SD: representa las medidas de desviación estándar en las muestras de suero.

6.4 Discusión

El impacto de los compuestos bioactivos de la dieta, y más concretamente en qué niveles deben estar presentes para generar sus efectos beneficiosos sobre la salud, así como su potencial transporte en VE sigue siendo tema de discusión. Hay autores que afirman que los polifenoles pueden actuar sobre las vías de señalización y de esta forma podrían controlar la liberación de VE de las células y su contenido y, por lo tanto, sus propiedades funcionales ⁴¹⁷. Bajo este contexto, la posibilidad de encapsular polifenoles mediante exosomas representa un gran potencial tanto a nivel farmacológico como nutricional, ya que se podrían desarrollar fármacos o terapias en el tratamiento de enfermedades metabólicas o de otro tipo como el cáncer.

En este estudio se evaluaron diferentes componentes fenólicos de un EPSU, incluyendo principalmente los MFII y los CDM, tanto en las fracciones de muestra que incluían los exosomas como en la fracción sobrenadante. Los resultados obtenidos mostraron que los metabolitos microbianos estaban presentes en un mayor porcentaje en la fracción de los exosomas. Ello puede ser debido a que los polifenoles dietéticos son relevantes en la modulación de la microbiota intestinal y a su vez estos polifenoles son metabolizados por estos microorganismos convirtiéndose en metabolitos más activos y biodisponibles. Por lo tanto, las variaciones en la microbiota intestinal pueden afectar a la actividad de los polifenoles ⁴¹⁸.

Ahora bien, los mecanismos implicados en la incorporación de estos ácidos fenólicos en los exosomas pueden ser varios, entre los que podemos destacar la encapsulación por difusión pasiva ⁴¹⁹, la contribución de la microbiota intestinal, así como el tiempo necesario para lograr una encapsulación adecuada. Este último factor podría explicar por qué se detecta una menor cantidad de MFII en la fracción de los exosomas, ya que la concentración máxima de proantocianidinas en plasma de rata se alcanza 1 hora después de la ingesta oral de EPSU y, por lo tanto, 3 horas podrían no ser suficientes para que los polifenoles o sus MFII puedan ser encapsulados por los exosomas.

Otro factor para considerar en la encapsulación en exosomas es el tamaño molecular. En este sentido, puede que el pequeño diámetro del exosoma facilite la penetración de pequeñas moléculas como los ácidos fenólicos y otras estructuras microbianas, pero impida la incorporación de moléculas con estructuras complejas. Sin embargo, las

plantas también contienen nanopartículas secretadas por las células vegetales, similares al tamaño de los exosomas y capaces de transportar lípidos, proteínas, información genética ⁴¹⁷ y compuestos bioactivos, incluyendo los polifenoles. A su vez, también es importante subrayar que los métodos, tanto pasivos como activos, utilizados en la encapsulación de polifenoles en exosomas han sido previamente empleados de forma satisfactoria para administrar fármacos ⁴¹⁹. Además, existe la posibilidad de que los exosomas simplemente no transporten polifenoles o sus metabolitos, y que la detección de pequeñas cantidades de proteínas asociadas y otros compuestos se deba a que son arrastradas durante el aislamiento de exosomas por el método de precipitación, sobreestimándose de este modo la concentración de polifenoles en exosomas.

Por otro lado, las fuertes propiedades que tienen los polifenoles para reaccionar con otras moléculas biológicas podría explicar la inducción de exosomas a partir de compuestos fenólicos ⁴²⁰. En este sentido, algunas investigaciones han demostrado que los polifenoles derivados del té verde interactúan con las membranas lipídicas isotrópicas. En particular, el anillo de galol de epigallocatequina-3-galato interactúa con el grupo trimetilamonio en la superficie de las membranas lipídicas ⁴²¹. Con base en este mecanismo de unión de polifenol-fosfolípidos, se podría sugerir el uso de moléculas polifenólicas en la estrategia de aislamiento y pre-enriquecimiento de exosomas.

Existen estudios previos que evalúan la relación componentes de la dieta y los exosomas, entre los que podemos destacar el ejemplo de la curcumina, la cual se ha demostrado *in vitro* que promueve la secreción de exosomas ⁴²². Curiosamente algunos de los efectos fisiológicos de la curcumina, como por ejemplo en el tratamiento del cáncer, se deben a la modulación de miRNAs a través de nanovesículas. Por el contrario, estudios *in vitro* han demostrado que otros polifenoles de la dieta como el resveratrol disminuye la liberación de micropartículas en células endoteliales ⁴²³. A su vez, investigaciones llevadas a cabo en mujeres posmenopáusicas cuya dieta fue suplementada con isoflavonas durante 12 meses, mostró la ausencia de cambios importantes en las micropartículas circulantes ⁴²⁴, mientras que la intervención dietética con flavanol redujo la formación de micropartículas endoteliales en pacientes con enfermedad en las arterias coronarias.

En cuanto a los métodos de extracción, son precisamente una de las mayores limitaciones para la obtención y caracterización de los exosomas o componentes que

estén asociados a ellos, ya sea por transporte o por secreción. Los datos de recuperación de exosomas 7 horas después de la administración de EPSU muestran que los polifenoles y sus metabolitos eran más abundantes en los exosomas aislados por el método del kit de precipitación que por el método de ultracentrifugación, donde solo se detectaron pequeñas trazas (**Figura 6.3-C**). Además los resultados mostraron que los kit de precipitación aíslan más cantidad de polifenoles, lo cual concuerda con la literatura, pero por el contrario es el método de ultracentrifugación el que ofrece un mayor grado de pureza⁴¹⁶.

En resumen, las investigaciones realizadas bajo el propósito de utilizar exosomas como medio de transporte de polifenoles a fin de aumentar su biodisponibilidad, indican que puede ser posible, pero es necesario más estudios que comprueben el uso de estas VE en el desarrollo de fármacos o terapias para el tratamiento de enfermedades como el cáncer o de tipo metabólica. Si bien con los resultados obtenidos en este estudio no podemos concluir que los polifenoles puedan ser transportados por exosomas, tampoco podemos afirmar lo contrario sin antes tener en cuenta algunas de las limitaciones que se tuvieron a nivel experimental, como por ejemplo el tamaño de la muestra, pocas ratas, al igual que el modelo animal, ya que lo ideal sería poder realizar estos estudios en humanos. Aunque los resultados son consistentes y las desviaciones estándar son muy bajas; se considera que es poco probable que el aumento del número de animales hubiera proporcionado un resultado significativamente diferente.

Por otro parte, y debido a la gran variedad de compuestos fenólicos presentes en la naturaleza, se hace necesario estudios más amplios que incluyan el mayor número posible de polifenoles. A pesar de que en esta investigación se estudió una amplia gama de metabolitos, no se puede descartar la posibilidad de que otras estructuras fenólicas se hayan quedado sin experimentar.

6.5 Conclusión

Los compuestos como los polifenoles dietéticos tienen numerosas funciones fisiológicas, entre las que podemos destacar sus propiedades antioxidantes, las cuales otorgan propiedades preventivas frente a enfermedades crónicas. Sin embargo, la evidencia de estos efectos en los ensayos clínicos es limitada ya que su nivel de biodisponibilidad es bajo. Es por ello, que se hace necesario su incorporación en medios

Transporte de polifenoles a través de exosomas

de transporte que ayuden a aumentar su biodisponibilidad y con ello las propiedades beneficiosas de estas biomoléculas. Basado en todo ello, se realizó un estudio del transporte de compuestos polifenólicos y sus metabolitos a través de exosomas. Los resultados obtenidos proporcionan evidencias de que es poco probable que los exosomas plasmáticos transporten polifenoles o si lo transportan lo hacen en cantidades muy pequeñas. Sin embargo, se requiere de un mayor número de estudios, tanto en el ámbito farmacológico como en el nutricional, para dilucidar cómo algunos polifenoles ingresan a tejidos como el cerebro después de la ingesta dietética o la suplementación, así como para entender cómo tiene lugar su transporte fisiológico en los fluidos biológicos. Todo ello, con el fin de determinar cuáles son los mecanismos moleculares que yacen en el efecto de estas biomoléculas adquirida a través de la dieta.

Discusión general

7. Discusión general

Como se ha mencionado en cada una de las secciones de la presente memoria, los factores y enfermedades asociadas al síndrome metabólico (SM) siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo y se estima que para los próximos años las cifras aumenten. La creciente prevalencia mundial de la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes, asociadas con la pandemia de obesidad, enfatizan la importancia de los esfuerzos encaminados a comprender los mecanismos biológicos asociado al SM. En medio de este panorama el campo de la genética ha sido fundamental en el estudio de la asociación entre el SM y el genoma. Sin embargo, los métodos de estudio genético (estudios de genes específicos, estudios de vinculación y de asociación de todo el genoma) no han proporcionado respuestas completas a muchas de las asociaciones del SM y el genoma ⁴²⁵. Por ello, se ha hecho necesario buscar áreas de la misma genética más específicas, como por ejemplo, la epigenética, con el fin de buscar soluciones más eficaces frente a esta problemática de salud pública.

La epigenética ha cobrado un gran interés en la última década, pero su definición como tal, aún sigue siendo un tema de debate. Algunos emplean la epigenética para explicar los cambios en la expresión génica, y otros la usan para referirse a los efectos transgeneracionales y/o estados de expresión heredados. No obstante, se han establecido varios factores que bien pueden estar entrelazados o no, como la expresión génica, la metilación del DNA, las modificaciones de histonas, la estabilidad mitótica, la herencia transgeneracional y los RNAs reguladores, siendo estos últimos nuestra herramienta principal en cada uno de los estudios que conforman esta investigación.

Por otro lado, la evidencia científica sugiere que los agentes dietéticos pueden afectar los procesos epigenéticos, como en nuestro caso, los RNAs que no codifican para proteína (ncRNAs) ⁴²⁶. Por ello, la presente tesis doctoral se basa en como los ncRNAs pueden ser modulados por componentes de la dieta o incluso por la misma dieta como tal, por ejemplo, las dietas con alto contenido lipídico o la dieta mediterránea. Bajo este contexto, los alimentos o sus compuestos bioactivos pueden ejercer una función biológica a través de la modulación de los ncRNAs, lo cual nos lleva a descubrir nuevas terapias tanto a nivel nutricional como farmacológico, en donde podríamos usar los ncRNAs como una herramienta terapéutica para contrarrestar diferentes patologías como las enfermedades metabólicas o los factores asociados a ella.

Discusión general

Para entender de una manera más global el funcionamiento entre las dietas y la modulación de los ncRNAs, especialmente en el tema de los miRNAs, en este apartado, se discute los efectos de cada una de las intervenciones dietéticas que fueran estudiadas en los capítulos anteriores.

En total fueron realizados 4 estudios con diferentes intervenciones dietéticas y modelos experimentales, tanto *in vivo* (desde modelo animal ratón, rata, primate no humano y humanos) e *in silico*, que ayudaron a validar los resultados obtenidos de los estudios.

Los tres primeros capítulos, en los que se analiza la expresión de ncRNAs en respuesta a la dieta, tienen algo en común y es el contenido lipídico. Sin embargo, difieren en el modelo experimental, incluido el tipo de muestra ya sean tejidos o biofluidos, el tipo de animal de experimentación o los grupos denominados como controles, por lo cual es de esperarse que los resultados no sean homogéneos.

En el primer estudio (capítulo I) se evalúa la expresión de miRNAs de hígado en respuesta a una dieta con alto contenido graso (41%), durante tres meses, que incluye aceite de palma tradicional, AP (*Elaeis guineensis*), en comparación con el aceite de palma híbrido, HP (*Elaeis oleifera x Elaeis guineensis*) en primates no humanos. Teniendo en cuenta que los miRNAs analizados fueron extraídos a partir de tejido hepático, se esperaba encontrar una asociación entre estos y enfermedades del hígado como la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). Debemos tener cuenta, que en este estudio no hubo un grupo control que no consumiera ningún tipo de aceite, debido a que el verdadero objetivo era encontrar la función del aceite de HP por poseer un alto contenido de ácido oleico y su reconocimiento como un equivalente tropical al aceite de oliva.

Los resultados demostraron que el consumo de HP modula la expresión de 10 miRNAs (miR-592, miR-488-3p-1, miR-339-3p, miR-17-5p-1, miR-877-5p, miR-15b-5p, miR-484-1, miR-4745-5p, let-7b-5p y miR-25-3p), así como los marcadores de daño hepáticos FASN y el HNF4 α , ambos implicados en la resistencia a la insulina y el NAFLD^{278,290,291}

En cuanto al resto de enfermedades metabólicas, algunos estudios han relacionado estos miRNAs con enfermedades vinculados al metabolismo lipídico, por ejemplo el miR-

592, con la obesidad y el desarrollo de la hiperglucemia y a la resistencia a la insulina²⁷⁸, y el miR-17b-5p con la aterosclerosis²⁷⁹.

En el segundo estudio (capítulo II), referido a los miRNAs en respuesta a la lipemia postprandial, también se aplicó una dieta con alto contenido graso en modelo de ratón. A diferencia de los estudios realizados con AP, aquí los ratones recibieron un insulto lipídico 2 horas antes del sacrificio. Por ello, en este estudio solo pudimos analizar aquellos miRNAs que respondieron a una lipemia postprandial y no a una dieta prolongada. Sin embargo, la lipemia postprandial se caracteriza por un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y se considera como un factor que determina la salud metabólica de un individuo, por lo cual el estudio de los miRNAs es fundamental para determinar su participación en el metabolismo lipídico.

En este estudio de lipemia postprandial, primero, se analizaron aquellos c-miRNAs obtenidos del plasma de los ratones. Entre ellos encontramos el miR-1198-3p, miR-543-3p, miR-496a-3p, miR-466b-5p, miR-466c-5p, miR-206-3p, miR-1941-3p, miR-10a-3p, miR-27b-5p, miR-340-3p, miR-183-3p, miR-215-5p, miR-1982-5p, miR-208a-5p, miR-489-3p.

Cabe resaltar que el estudio de los miRNAs postprandiales también se realizó en diferentes tejidos (intestino, hígado, cerebro y musculo esquelético). En el análisis en hígado se observó un cambio de expresión en miR-409a-3p, miR-125a-3p y miR-10a-3p. Teniendo en cuenta que en el capítulo I se analizaron miRNAs hepáticos, se verificó si algún miRNA con cambio en su expresión era común en ambos estudios, no observándose ningún miRNA en común. Esta ausencia de miRNAs comunes nos lleva a concluir que el diseño experimental influye en estos resultados, ya que en el primer estudio evaluamos el efecto en el consumo de 2 aceites de palma (durante 3 meses), mientras que en el segundo analizamos el efecto de una intervención lipídica en comparación con un control que ha consumido agua en un tiempo de 2 horas. Aun así, curiosamente tanto los miRNAs expresados en hígado como los c-miRNAs postprandiales están asociadas a enfermedades de hígado y al metabolismo de los lípidos y los glúcidos. Dicho resultado sugiere que el consumo de lípidos, de cualquier naturaleza, está involucrado en los cambios de expresión de los miRNAs, ya sean circulantes o específicos en un tejido.

Discusión general

En este mismo capítulo, aparte de los estudios en ratones, también se realizaron análisis en plasma de humanos en respuesta a la lipemia postprandial, pero que fuesen transportados por exosomas. Los resultados indican 3 miRNAs que cumplieran con este criterio (hsa-miR 206-3p, hsa-miR 409-3p y hsa-miR 27b-5p). No obstante, este análisis tampoco demostró coincidencias entre los miRNAs que responde al HP del capítulo I. Sin embargo, en la literatura encontramos una clara asociación de miR-206-3p y miR 27b-5p con las enfermedades hepáticas, tales como NASH y la resistencia a la insulina

316

En este mismo estudio, los análisis de bioinformática indicaron que dianas asociadas al metabolismo lipídico, como CACNA1C, SPECC1, ZBTB43, STRBP, STEAP2, ORAI2, SPCS2, ATXN1L, IGF1R, COL4A3BP, FAM160A2, PTPN2 y SRGAP2 y PANK1 son regulados por los c-miRNAs postprandiales. Estos resultados nos ayudan comprender el efecto biológico que tiene los miRNAs, en especial cuando no se sabe cuál es el tejido origen o destino. También cabe resaltar la importancia de conocer la concentración real a la que llegaría al tejido, porque de ello dependerá su efecto potencial en el metabolismo.

En cuanto al tercer estudio (capítulo III), es importante destacar que fue el único estudio de la presente tesis en el que además de evaluar c-miRNAs también se analizó otro tipo de ncRNAs, como los lncRNAs. Ambos tipos de ncRNAs fueron analizados en respuesta al consumo de dieta mediterránea (DM) suplementada con aceite de oliva virgen extra (DM+AOVE) o con frutos secos (DM+FS) durante un año en sujetos sanos, que no tuviesen ECV y diabetes tipo II (DT2) y que su IMC estuviese en el rango de 25,35.

Este estudio se realizó bajo el contexto del estudio PREDIMED, y es el primero en caracterizar ncRNAs transportados por exosomas. En este estudio el grupo control fue relativo. En los análisis del *screening* primario, el grupo control fue una dieta con bajo contenido graso (DBG), mientras que en los análisis finales de validación el grupo control fue el tiempo basal de cada dieta.

En comparación con el análisis de miRNAs, los análisis de lncRNAs fueron más complejos. Ello es debido a que presentaron bajos niveles de detección en la validación, lo cual nos indicaría que los resultados reflejados en el *screening* primario estarían generando posibles falsos positivos. Aun así, dentro de los 80 lncRNAs se pudo obtener

un conjunto de 10 lncRNAs validados en 2 cohortes de humanos (LINC00477, SEMA6-AS1, CACNA1G, CTC-286N12.1, CTD-2316B1.2, RP11-281015.4, LINC01430, TXNDC12, LINC00637, LOC100506747) que respondían al menos a un tratamiento. Sin embargo, debido a la escasa información que se tiene de los lncRNAs en la literatura en cuanto a su relación con enfermedades metabólicas se hace complicado su análisis y comparación con otros estudios que confirmen una posible acción en el metabolismo. Lo cierto es que hay muy pocos lncRNAs caracterizados y la mayoría de los estudios solo describen a los más comunes. Actualmente, se desconoce la función de los lncRNAs aquí descritos, lo que sugiere la necesidad de realizar más estudios al respecto.

Los resultados obtenidos por parte de los miRNAs revelaron que un total de 22 c-miRNAs mostraban cambios en su expresión debido alguna de las dietas estudiadas (hsa-miR-215-5p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-20b-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-1224-5p, hsa-miR-151a-3p, hsa-miR-1246, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-320b, hsa-miR-193b-3p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-125a-3p y hsa-miR-28-5p), entre los cuales encontramos 2 miRNAs que coinciden con estudios anteriores como es el caso del miR-17-5p-1 que responde a la suplementación con HP y a la DM+FS, así como el miR-215-5p que responde a dietas con alto contenido graso y también a las dos suplementaciones dietéticas del estudio con DM (DM+AOVE y DM+FS).

En resumen, los resultados demuestran que los c-miRNAs del estudio PREDIMED, al igual que con los lncRNAs, mostraron un mayor cambio de expresión en respuesta al consumo de frutos secos. Si bien en este estudio no se ha evaluado un compuesto bioactivo como tal, quizás la composición de los frutos secos pueda estar modulando la expresión de los ncRNAs. Entre estos compuestos encontramos los ácidos grasos poliinsaturados (principalmente ácido linoleico y alfa-linolénico) ²¹⁸, ricos en fibra dietética, minerales (potasio, calcio, magnesio, selenio), vitaminas (folato, vitamina C y E) y otros compuestos bioactivos (coenzima Q10, fitoesteroles y polifenoles), todos ellos relacionados con la prevalencia de las ECV ^{427 185}.

En cuanto a los estudios bioinformáticos de este estudio, se observó que la DM puede modular los c-miRNAs: hsa-miR-215-5p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-

Discusión general

29c-3p y hsa-miR-23a-3p con genes diana implicados en las vías biológicas relacionadas con la vía de señalización de PI3K-Akt, la vía de señalización de HIF-1, la resistencia a la insulina y diferentes vías en el cáncer, lo cual podría explicar los efectos beneficiosos de la DM y su incidencia en la reducción de la diabetes, la sensibilidad a la insulina y algunos tipos de cáncer³⁹².

Por otro lado, tenemos a los exosomas, vesículas extracelulares capaces de transportar diferentes tipos de moléculas, incluidas los ncRNAs (previamente mencionado en la **sección 1.11**). Los exosomas se pueden utilizar como portadores de moléculas para aplicaciones terapéuticas como biomarcadores de enfermedad²⁴¹. En general, los exosomas son nanoportadores naturales ideales para la aplicación clínica debido a sus características naturalmente biocompatibles⁴¹⁹.

A lo largo de las diferentes investigaciones que engloban el capítulo-III siempre se ha planteado la hipótesis de que la dieta o las intervenciones nutricionales lipídicas pueden modular la expresión de los ncRNAs, así como que el transporte de estos ncRNAs se puede hacer a través de los exosomas. Sin embargo, aún no se ha comprobado si los mismos compuestos de la dieta pueden ser transportados directamente por los exosomas. Partiendo de esta hipótesis y teniendo en cuenta que los exosomas pueden actuar como vehículos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, se verificó si los polifenoles como las proantocianidinas de la uva, podrían ser transportados por exosomas. Este estudio hace parte del capítulo IV, siendo el único en el cual no se analizaron ncRNAs.

Los análisis realizados en el capítulo IV permitieron caracterizar los diferentes componentes fenólicos de un extracto de proantocianidinas de uva, incluyendo principalmente los metabolitos de fase II (MFII) y los compuestos de origen microbiano (CDM). Para saber si efectivamente los polifenoles son transportados por los exosomas, las muestras fueron divididas entre la fracción sobrenadante y las que contiene los exosomas. Entre los resultados más destacados, encontramos que los metabolitos microbianos estaban presentes en un mayor porcentaje en la fracción de los exosomas (aunque en cantidades muy bajas), lo cual se explicaría por la acción que tiene la microbiota sobre la actividad de los polifenoles. Así mismo, es importante destacar que las cantidades de metabolitos obtenidas tras la adición del sobrenadante y las fracciones de exosomas son muy similares a los valores obtenidos en todo el plasma.

Lo que nos indica que existen cantidades muy limitadas de polifenoles o de sus metabolitos capaces de ser transportados en los exosomas plasmáticos.

En general, los resultados de este estudio evidencian la poca probabilidad de que los exosomas plasmáticos transporten polifenoles o si lo transportan lo hacen en cantidades muy pequeñas. Sin embargo, otros estudios evidencian que los polifenoles pueden ser transportados por exosomas ⁴¹⁹, ayudando a su secreción o que tienen afinidad por moléculas de esta naturaleza ⁴²⁸. Esto hace necesario un mayor número de estudios, tanto en el ámbito farmacológico como en el nutricional, para dilucidar cómo algunos polifenoles ingresan a tejidos como el cerebro después de la ingesta dietética o la suplementación, así como para entender cómo tiene lugar su transporte fisiológico en los fluidos biológicos.

Finalmente, entender los procesos biológicos por los cuales la dieta y sus componentes pueden modular específicamente algunos ncRNAs podría abrir nuevas perspectivas terapéuticas en el estudio de algunas patologías como la ECV y el SM.

Conclusiones

8. Conclusiones

El consumo de aceite de palma híbrido (HP), en comparación con el aceite de palma (AP), genera un cambio de expresión en diferentes miRNAs en el hígado de primates no humanos, cuyas dianas están asociadas a las vías de señalización génica de peroxisomas y moléculas de adhesión celular.

La suplementación de HP en primates no humanos puede inducir a la expresión de genes diana implicados en daño hepático como el FASN y el HNF4A. Por ello, el consumo de HP debe ser controlado, ya que su ingesta, en comparación con el de AP, podría inducir al desarrollo de hígado graso no alcohólico (NAFLD).

La suplementación con alto contenido lipídico puede modificar la expresión de los c-miRNAs en plasma de ratones, con posibles genes dianas asociados al metabolismo lipídico.

Los c-miRNAs pueden estar influenciados por la pérdida de *Dicer1* en el intestino de ratones, indicando que podrían ser miRNAs específicos de intestino con una función en el metabolismo lipídico.

La ingesta de una sobre carga lipídica modula la expresión de miRNAs transportados por exosomas en humanos en condiciones de lipemia postprandial, cuyo gen diana, PANK1, participa en la síntesis de la coenzima A.

La dieta mediterránea (DM) suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) o frutos secos (FS) puede modular la expresión de los RNAs no codificantes (ncRNAs) transportados por exosomas en sujetos sanos.

La dieta baja en grasa (DBG) no produce cambios de expresión en los lncRNAs. Mientras que a DM+AOVE indujo el cambio de expresión de CAGNA1G, CTD-2316B1.2, RP11-281015.4 y el LINC01430. Respecto al grupo DM+FS, es importante destacar que fue el grupo donde se percibió un mayor cambio de expresión en LINC00477, SEMA6-AS1, CTC-286N12.1, CTD-2316B1.2, RP11-281015.4, LINC01430, TXNDC12, LINC00637, LOC100506747.

Tanto la DBG como la DM suplementada con AOVE o FS induce al cambio de expresión de miRNAs transportados por exosomas, cuyos genes diana validados están

asociados a vías metabólicas: PI3K-Akt y AMPK en la DBG; PI3K-Akt, NF-kappa B, HIF-1 y resistencia a la insulina, en la DM con suplementación de AOVE y FoxO, PI3K-Akt, AMPK, p53 y HIF-1 para la DM con suplementación con FS.

Tras el consumo de un extracto de proantocianidinas de semillas de uva (EPSU) los exosomas plasmáticos en ratas, podrían transportar polifenoles o si lo transportan, lo hacen en cantidades muy pequeñas.

Los metabolitos microbianos están presentes en un mayor porcentaje en los exosomas, (aunque en cantidades muy bajas), en comparación con los metabolitos de fase II. Sin embargo, se requiere de un mayor número de estudios, que ayuden a comprender los mecanismos moleculares mediante los cuales algunos polifenoles o sus metabolitos ingresan a tejidos como el cerebro después de una ingesta dietética.

Referencias bibliográficas

9. Referencias bibliográficas

1. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2008;27(1):5-15. doi:10.1016/j.clnu.2007.10.007
2. Sehgal IS, Dhooria S, Agarwal R. Chronic obstructive pulmonary disease and malnutrition in developing countries. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(2):139-148. doi:10.1097/MCP.0000000000000356
3. Allawi AAD. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience). *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2018;12(2):91-97. doi:10.1016/j.dsx.2017.09.003
4. Meyer F, Valentini L. Disease-Related Malnutrition and Sarcopenia as Determinants of Clinical Outcome. *Visc Med.* 2019;35(5):282-291. doi:10.1159/000502867
5. Chang CY, Trehan I, Wang RJ, et al. Children Successfully Treated for Moderate Acute Malnutrition Remain at Risk for Malnutrition and Death in the Subsequent Year after Recovery. *J Nutr.* 2013;143(2):215-220. doi:10.3945/jn.112.168047
6. Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed April 19, 2021.
7. Malnutrición. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>. Accessed April 19, 2021.
8. Importance of Nutrients and Nutrient Metabolism on Human Health - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955217/>. Accessed April 19, 2021.
9. ACABAR CON LA OBESIDAD INFANTIL INFORME DE LA COMISIÓN PARA.
10. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts.* 2017;10(3):207-215. doi:10.1159/000471488
11. Yang Y, Shields GS, Guo C, Liu Y. Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84:225-244. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.11.020
12. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356115/>. Accessed April 19, 2021.
13. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):142-150. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.003
14. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *J Am Med Assoc.* 2003;289(2):187-193. doi:10.1001/jama.289.2.187
15. Gierach M, Gierach J, Ewertowska M, Arndt A, Junik R. Correlation between Body Mass Index and Waist Circumference in Patients with Metabolic Syndrome. *ISRN Endocrinol.* 2014;2014:1-6. doi:10.1155/2014/514589
16. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607. doi:10.2337/diab.37.12.1595
17. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
18. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29(7):777-822. doi:10.1210/er.2008-0024

Referencias bibliográficas

19. Liu S, Manson JAE. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the “metabolic syndrome” as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(4):395-404. doi:10.1097/00041433-200108000-00005
20. Qi L, Parast L, Cai T, et al. Genetic susceptibility to coronary heart disease in type 2 diabetes: 3 independent studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):2675-2682. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.054
21. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-1196. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
22. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2018;217(7):1-17. doi:10.1083/jcb.201802095
23. Lebovitz HE. Insulin resistance: Definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(SUPPL. 2). doi:10.1055/s-2001-18576
24. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. *N Engl J Med.* 2007;356(3):213-215. doi:10.1056/nejmp068177
25. Ndisang JF, Vannacci A, Rastogi S. Insulin Resistance, Type 1 and Type 2 Diabetes, and Related Complications 2017. *J Diabetes Res.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/1478294
26. Ahmad K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. *J Tradit Chinese Med.* 2014;34(2):234-237. doi:10.1016/s0254-6272(14)60084-4
27. Sakul H, Pratley R, Cardon L, Ravussin E, Mott D, Bogardus C. Familiality of physical and metabolic characteristics that predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Am J Hum Genet.* 1997;60(3):651-656. /pmc/articles/PMC1712495/?report=abstract. Accessed April 20, 2021.
28. Koivisto VA, Yki-Järvinen H, DeFronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev.* 1986;1(4):445-481. doi:10.1002/dmr.5610010407
29. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-841. doi:10.1056/nejmoa1008862
30. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-1105. doi:10.1056/nejm199910073411501
31. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447-1467. doi:10.1210/er.2018-00141
32. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113:600-609. doi:10.1016/j.phrs.2016.09.040
33. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(5):1-10. doi:10.1007/s11883-016-0575-4
34. Kovacic JC, Moreno P, Hachinski V, Nabel EG, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: Part 1 of a 2-part review. *Circulation.* 2011;123(15):1650-1660. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007021
35. Tadic M, Cuspidi C, Vasic D, Kerkhof PLM. Cardiovascular implications of diabetes, metabolic syndrome, thyroid disease, and cardio-oncology in women. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol 1065. Springer New

- York LLC; 2018;471-488. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_29
36. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016;594(8):2061-2073. doi:10.1113/JP270538
37. Jørgensen PG, Jensen MT, Mogelvang R, et al. Impact of type 2 diabetes and duration of type 2 diabetes on cardiac structure and function. *Int J Cardiol.* 2016;221:114-121. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.083
38. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: Potential mechanisms. *Circulation.* 2002;105(15):1861-1870. doi:10.1161/01.CIR.0000012467.61045.87
39. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1980;99(4):446-458. doi:10.1016/0002-8703(80)90379-8
40. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(5):968-976. doi:10.1161/01.ATV.0000216787.85457.f3
41. Poirier P, Martin J, Marceau P, Biron S, Marceau S. Impact of bariatric surgery on cardiac structure, function and clinical manifestations in morbid obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;2(2):193-201. doi:10.1586/14779072.2.2.193
42. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani R V., Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Hear Fail.* 2013;1(2):93-102. doi:10.1016/j.jchf.2013.01.006
43. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/8563845
44. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 SUPPL.):C7-C12. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.068
45. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel Insights in the Metabolic Syndrome-induced Oxidative Stress and Inflammation-mediated Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev.* 2017;14(1):4-14. doi:10.2174/1573403x13666171009112250
46. Lim S, Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis. *BMB Rep.* 2014;47(1):1-7. doi:10.5483/BMBRep.2014.47.1.285
47. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-636. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
48. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Science* (80-). January 1950. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>. Accessed April 20, 2021.
49. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-1069. doi:10.7150/ijbs.7502
50. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(10):709-721. doi:10.1038/nri3520
51. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2015;46(5):408-426. doi:10.1016/j.arcmed.2015.05.010
52. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: The road ahead. *Cell.* 2001;104(4):503-516. doi:10.1016/S0092-8674(01)00238-0
53. Kottler BM, Ferdowsian HR, Barnard ND. Effects of Plant-Based Diets on Plasma Lipids. *Am J Cardiol.* 2009;104(7):947-956. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.032
54. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, et al. β -blockers and progression of coronary

Referencias bibliográficas

- atherosclerosis: Pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med.* 2007;147(1):10-18. doi:10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00003
55. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin therapy: Review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(6):631-639. doi:10.6515/ACS20160611A
56. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation.* 2016;134(6):441-450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
57. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e535-e578. doi:10.1161/CIR.00000000000000450
58. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician.* 2017;96(7):453-461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094913/>. Accessed April 20, 2021.
59. Chiu S, Bergeron N, Williams PT, Bray GA, Sutherland B, Krauss RM. Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):341-347. doi:10.3945/ajcn.115.123281
60. Campbell NR, Burgess E, Choi BC, et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 1. Methods and an overview of the Canadian recommendations. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ.* 1999;160(9 Suppl).
61. Christ M, Klima T, Maisch B. Arterielle Hypertonie und Metabolisches Syndrom. *Herz.* 2003;28(8):674-685. doi:10.1007/s00059-003-2518-4
62. Anderson TJ, Mancini GBJ, Genest J, Grégoire J, Lonn EM, Hegele RA. The new dyslipidemia guidelines: What is the debate? *Can J Cardiol.* 2015;31(5):605-612. doi:10.1016/j.cjca.2014.11.007
63. Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(5):427-433. doi:10.2174/1573399813666170705161039
64. Kihara S. [Dyslipidemia]. *Nihon Rinsho.* 2013;71(2):275-279. doi:10.7326/aitc201712050
65. Srikanth S, Deedwania P. Management of Dyslipidemia in Patients with Hypertension, Diabetes, and Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(10):1-10. doi:10.1007/s11906-016-0683-0
66. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism.* 2014;63(12):1469-1479. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.010
67. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
68. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922. doi:10.1038/s41591-018-0104-9
69. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)–

- pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017;49(2):197-211. doi:10.1080/03602532.2017.1293683
70. Käräjämäki AJ, Bloigu R, Kauma H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes. *Metabolism.* 2017;66:55-63. doi:10.1016/j.metabol.2016.06.009
71. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):330-344. doi:10.1038/nrgastro.2013.41
72. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev.* 2008;60(3):311-357. doi:10.1124/pr.108.00001
73. Ahmadian M, Duncan RE, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. *Future Lipidol.* 2007;2(2):229-237. doi:10.2217/17460875.2.2.229
74. Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, et al. Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(5). doi:10.1152/ajpgi.00074.2008
75. Ramadori G, Armbrust T. Cytokines in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(7):777-784. doi:10.1097/00042737-200107000-00004
76. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114(2):147-152. doi:10.1172/jci22422
77. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1183-1192. doi:10.1053/gast.2001.23256
78. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-846. doi:10.1016/j.jhep.2017.05.016
79. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(1):72-84. doi:10.1002/ncp.10449
80. Han X. Lipidomics for studying metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):668-679. doi:10.1038/nrendo.2016.98
81. Liao TH, Hamosh P, Hamosh M. Fat digestion by lingual lipase: Mechanism of lipolysis in the stomach and upper small intestine. *Pediatr Res.* 1984;18(5):402-409. doi:10.1203/00006450-198405000-00002
82. Hundt M, John S. *Physiology, Bile Secretion.* StatPearls Publishing; 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262229>. Accessed April 20, 2021.
83. Lo CC, Coschigano KT. ApoB48 as an Efficient Regulator of Intestinal Lipid Transport. *Front Physiol.* 2020;11:796. doi:10.3389/fphys.2020.00796
84. Thiriet M. Hyperlipidemias and Obesity. In: *Vasculopathies.* Vol 8. Nature Publishing Group; 2018:331-548. doi:10.1007/978-3-319-89315-0_5
85. Feingold KR, Grunfeld C. *Introduction to Lipids and Lipoproteins.* MDText.com, Inc.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247089>. Accessed April 20, 2021.
86. Brondz I. Fatty Acids. In: *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering.* Elsevier; 2016. doi:10.1016/B978-0-12-409547-2.13780-1
87. Roccisano D, Kumaratilake J, Saniotis A, Henneberg M. Dietary Fats and Oils: Some Evolutionary and Historical Perspectives Concerning Edible Lipids for

Referencias bibliográficas

- Human Consumption. *Food Nutr Sci.* 2016;07(08):689-702. doi:10.4236/fns.2016.78070
88. Watkins PA. Fatty acids: Metabolism. In: *Encyclopedia of Human Nutrition*. Vol 2-4. Elsevier Inc.; 2012:220-230. doi:10.1016/B978-0-12-375083-9.00103-3
89. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 2018;8(1):1-22. doi:10.1002/cphy.c170012
90. Peripheral Gustatory Processing of Free Fatty Acids - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21452479/>. Accessed April 20, 2021.
91. Havel RJ. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5(2):102-109. doi:10.1097/00041433-199404000-00006
92. Gyamfi D, Awuah EO, Owusu S. Lipid metabolism: An overview. In: *The Molecular Nutrition of Fats*. Elsevier; 2018:17-32. doi:10.1016/B978-0-12-811297-7.00002-0
93. Rezen T, Rozman D, Pascussi JM, Monostory K. Interplay between cholesterol and drug metabolism. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2011;1814(1):146-160. doi:10.1016/j.bbapap.2010.05.014
94. Sharpe LJ, Brown AJ. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *J Biol Chem.* 2013;288(26):18707-18715. doi:10.1074/jbc.R113.479808
95. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Cholesterol Is Synthesized from Acetyl Coenzyme A in Three Stages. 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22350/>. Accessed April 20, 2021.
96. Ye J, DeBose-Boyd RA. Regulation of cholesterol and fatty acid synthesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(7):1-13. doi:10.1101/cshperspect.a004754
97. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002;109(9):1125-1131. doi:10.1172/jci15593
98. Grundy SM, Metzger AL. A Physiological Method for Estimation of Hepatic Secretion of Biliary Lipids in Man. *Gastroenterology.* 1972;62(6):1200-1217. doi:10.1016/S0016-5085(72)80089-1
99. Woollett LA, Wang Y, Buckley DD, et al. Micellar solubilisation of cholesterol is essential for absorption in humans. *Gut.* 2006;55(2):197-204. doi:10.1136/gut.2005.069906
100. Van Der Wulp MYM, Verkade HJ, Groen AK. Regulation of cholesterol homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;368(1-2):1-16. doi:10.1016/j.mce.2012.06.007
101. Betters JL, Yu L. NPC1L1 and cholesterol transport. *FEBS Lett.* 2010;584(13):2740-2747. doi:10.1016/j.febslet.2010.03.030
102. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science (80-).* 2000;290(5497):1771-1775. doi:10.1126/science.290.5497.1771
103. Wang DQH. Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:221-248. doi:10.1146/annurev.physiol.69.031905.160725
104. Santosa S, Varady KA, AbuMweis S, Jones PJH. Physiological and therapeutic factors affecting cholesterol metabolism: Does a reciprocal relationship between cholesterol absorption and synthesis really exist? *Life Sci.* 2007;80(6):505-514. doi:10.1016/j.lfs.2006.10.006
105. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation.* 1992;85(6):2025-2033. doi:10.1161/01.CIR.85.6.2025

106. Gaudet D, Drouin-Chartier JP, Couture P. Lipid Metabolism and Emerging Targets for Lipid-Lowering Therapy. *Can J Cardiol.* 2017;33(7):872-882. doi:10.1016/j.cjca.2016.12.019
107. Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB. SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:95-116. doi:10.1146/annurev-physiol-021317-121550
108. Poirier S, Mayer G, Benjannet S, et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *J Biol Chem.* 2008;283(4):2363-2372. doi:10.1074/jbc.M708098200
109. Venugopal SK, Jialal I. *Biochemistry, Low Density Lipoprotein*. StatPearls Publishing; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763186>. Accessed April 21, 2021.
110. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Mol Med Rep.* 2015;12(3):4015-4021. doi:10.3892/mmr.2015.3930
111. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(3):503-519. doi:10.1016/S0889-8529(05)70023-2
112. Connelly MA, Shalauova I, Otvos JD. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. *Transl Res.* 2016;173:7-18. doi:10.1016/j.trsl.2016.01.006
113. Bailey A, Mohiuddin SS. *Biochemistry, High Density Lipoprotein (HDL)*. StatPearls Publishing; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31747209>. Accessed April 21, 2021.
114. Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation.* 2012;125(15):1905-1919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066589
115. GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search. <https://www.genecards.org/>. Accessed April 21, 2021.
116. Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature.* 2011;470(7333):187-197. doi:10.1038/nature09792
117. Li J, Liu C. Coding or noncoding, the converging concepts of RNAs. *Front Genet.* 2019;10(MAY). doi:10.3389/fgene.2019.00496
118. Rocheleau CE, Downs WD, Lin R, et al. Wnt signaling and an APC-related gene specify endoderm in early *C. elegans* embryos. *Cell.* 1997;90(4):707-716. doi:10.1016/S0092-8674(00)80531-0
119. Robinson EK, Covarrubias S, Carpenter S. The how and why of lncRNA function: An innate immune perspective. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech.* 2020;1863(4):194419. doi:10.1016/j.bbagr.2019.194419
120. Mattick JS, Makunin I V. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet.* 2006;15 Spec No 1(suppl_1):R17-R29. doi:10.1093/hmg/ddl046
121. Panni S, Lovering RC, Porras P, Orchard S. Non-coding RNA regulatory networks. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech.* 2020;1863(6):194417. doi:10.1016/j.bbagr.2019.194417
122. Lim. Genome-wide transcription factor localization and function in stem cells. *StemBook.* September 2008. doi:10.3824/stembook.1.19.1
123. Matera AG, Terns RM, Terns MP. Non-coding RNAs: Lessons from the small nuclear and small nucleolar RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(3):209-220. doi:10.1038/nrm2124

Referencias bibliográficas

124. Kaikkonen MU, Lam MTY, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res.* 2011;90(3):430-440. doi:10.1093/cvr/cvr097
125. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, biology and functioning. *Adv Exp Med Biol.* 2016;937:3-17. doi:10.1007/978-3-319-42059-2_1
126. Charles Richard JL, Eichhorn PJA. Platforms for Investigating LncRNA Functions. *SLAS Technol.* 2018;23(6):493-506. doi:10.1177/2472630318780639
127. Grundhoff A, Sullivan CS. Virus-encoded microRNAs. *Virology.* 2011;411(2):325-343. doi:10.1016/j.virol.2011.01.002
128. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 2000;403(6772):901-906. doi:10.1038/35002607
129. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75(5):843-854. doi:10.1016/0092-8674(93)90529-Y
130. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell.* 2004;116(2):281-297. doi:10.1016/S0092-8674(04)00045-5
131. Wahid F, Shehzad A, Khan T, Kim YY. MicroRNAs: Synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2010;1803(11):1231-1243. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.06.013
132. Liang H, Gong F, Zhang S, Zhang C, Zen K. The origin , function , and diagnostic potential of extracellular microRNAs in human body fluids. 2014;5(April). doi:10.1002/wrna.1208
133. Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *RNA.* 2005;11(3):241-247. doi:10.1261/rna.7240905
134. Diederichs S, Haber DA. Sequence variations of microRNAs in human cancer: Alterations in predicted secondary structure do not affect processing. *Cancer Res.* 2006;66(12):6097-6104. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-0537
135. Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature.* 2003;425(6956):415-419. doi:10.1038/nature01957
136. Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RHA, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature.* 2004;432(7014):231-235. doi:10.1038/nature03049
137. Filippov V, Solovyev V, Filippova M, Gill SS. A novel type of RNase III family proteins in eukaryotes. *Gene.* 2000;245(1):213-221. doi:10.1016/S0378-1119(99)00571-5
138. Bohnsack MT, Czaplinski K, Görlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *RNA.* 2004;10(2):185-191. doi:10.1261/rna.5167604
139. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature.* 2001;409(6818):363-366. doi:10.1038/35053110
140. Hammond SM, Boettcher S, Caudy AA, Kobayashi R, Hannon GJ. Argonaute2, a link between genetic and biochemical analyses of RNAi. *Science (80-).* 2001;293(5532):1146-1150. doi:10.1126/science.1064023
141. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell.* 2004;116(2):281-297. doi:10.1016/S0092-8674(04)00045-5
142. Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase:

- microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(Database issue):D140. doi:10.1093/nar/gkj112
143. miRBase. <http://www.mirbase.org/>. Accessed April 28, 2021.
144. Griffiths-Jones S. The microRNA registry. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(DATABASE ISS.). doi:10.1093/nar/gkh023
145. Ambros V, Bartel B, Bartel DP, et al. A uniform system for microRNA annotation. *RNA.* 2003;9(3):277-279. doi:10.1261/rna.2183803
146. Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, Bartel DP. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature.* 2010;466(7308):835-840. doi:10.1038/nature09267
147. Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(8):475-488. doi:10.1038/nrm3611
148. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. MiRNAs in cardiovascular diseases: Potential biomarkers, therapeutic targets and challenges review-article. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1073-1084. doi:10.1038/aps.2018.30
149. Bang C, Batkai S, Dangwal S, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest.* 2014;124(5):2136-2146. doi:10.1172/JCI70577
150. Ludwig N, Leidinger P, Becker K, et al. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(8):3865-3877. doi:10.1093/nar/gkw116
151. Lorente-Cebrián S, González-Muniesa P, Milagro FI, Alfredo Martínez J. MicroRNAs and other non-coding RNAs in adipose tissue and obesity: Emerging roles as biomarkers and therapeutic targets. *Clin Sci.* 2019;133(1):23-40. doi:10.1042/CS20180890
152. Forero DA, González-Giraldo Y, Castro-Vega LJ, Barreto GE. qPCR-based methods for expression analysis of miRNAs. *Biotechniques.* 2019;67(4):192-199. doi:10.2144/btn-2019-0065
153. Wang H, Horbinski C, Wu H, et al. NanoStringDiff: A novel statistical method for differential expression analysis based on NanoString nCounter data. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(20):e151. doi:10.1093/nar/gkw677
154. Hu Y, Lan W, Miller D. Next-generation sequencing for microRNA expression profile. *Methods Mol Biol.* 2017;1617:169-177. doi:10.1007/978-1-4939-7046-9_12
155. Benning L, Robinson S, Follo M, et al. Digital PCR for quantifying circulating microRNAs in acute myocardial infarction and cardiovascular disease. *J Vis Exp.* 2018;2018(137). doi:10.3791/57950
156. McNeill EM, Hirschi KD. Roles of Regulatory RNAs in Nutritional Control. *Annu Rev Nutr.* 2020;40:77-104. doi:10.1146/annurev-nutr-122319-035633
157. Dey BK, Mueller AC, Dutta A. Long non-coding rnas as emerging regulators of differentiation, development, and disease. *Transcription.* 2014;5(4). doi:10.4161/21541272.2014.944014
158. Lukong KE, Chang K wei, Khandjian EW, Richard S. RNA-binding proteins in human genetic disease. *Trends Genet.* 2008;24(8):416-425. doi:10.1016/j.tig.2008.05.004
159. Wang X, Arai S, Song X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription. *Nature.* 2008;454(7200):126-130. doi:10.1038/nature06992
160. Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell.*

Referencias bibliográficas

- 2011;147(2):358-369. doi:10.1016/j.cell.2011.09.028
161. Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. *Nature*. 2011;472(7341):120-126. doi:10.1038/nature09819
162. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell*. 2010;39(6):925-938. doi:10.1016/j.molcel.2010.08.011
163. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: Analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res*. 2012;22(9):1775-1789. doi:10.1101/gr.132159.111
164. Atianand MK, Fitzgerald KA. Long non-coding rnas and control of gene expression in the immune system. *Trends Mol Med*. 2014;20(11):623-631. doi:10.1016/j.molmed.2014.09.002
165. Wery M, Gautier C, Describes M, et al. Bases of antisense lncRNA-associated regulation of gene expression in fission yeast. Miska EA, ed. *PLOS Genet*. 2018;14(7):e1007465. doi:10.1371/journal.pgen.1007465
166. Wilusz JE. Long noncoding RNAs: Re-writing dogmas of RNA processing and stability. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech*. 2016;1859(1):128-138. doi:10.1016/j.bbagr.2015.06.003
167. Ulitsky I, Bartel DP. XlincRNAs: Genomics, evolution, and mechanisms. *Cell*. 2013;154(1):26. doi:10.1016/j.cell.2013.06.020
168. Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(28):11667-11672. doi:10.1073/pnas.0904715106
169. Bruford E, Lush MJ, Wright MW, Sneddon TP, Povey S, Birney E. The HGNC database in 2008: A resource for the human genome. *Nucleic Acids Res*. 2008;36(SUPPL. 1):D445. doi:10.1093/nar/gkm881
170. Carson C, Lawson HA. Epigenetics of metabolic syndrome. *Physiol Genomics*. 2018;50(11):947-955. doi:10.1152/physiolgenomics.00072.2018
171. Heard E, Martienssen RA. Transgenerational epigenetic inheritance: Myths and mechanisms. *Cell*. 2014;157(1):95-109. doi:10.1016/j.cell.2014.02.045
172. Heyn GS, Corrêa LH, Magalhães KG. The Impact of Adipose Tissue-Derived miRNAs in Metabolic Syndrome, Obesity, and Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.563816
173. Wang YT, Tsai PC, Liao YC, Hsu CY, Juo SHH. Circulating microRNAs have a sex-specific association with metabolic syndrome. *J Biomed Sci*. 2013;20(1):72. doi:10.1186/1423-0127-20-72
174. Zamecnik PC, Stephenson ML. Inhibition of Rous sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligodeoxynucleotide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75(1):280-284. doi:10.1073/pnas.75.1.280
175. Schmidt MF. Drug target miRNAs: Chances and challenges. *Trends Biotechnol*. 2014;32(11):578-585. doi:10.1016/j.tibtech.2014.09.002
176. Doak BC, Over B, Giordanetto F, Kihlberg J. Oral druggable space beyond the rule of 5: Insights from drugs and clinical candidates. *Chem Biol*. 2014;21(9):1115-1142. doi:10.1016/j.chembiol.2014.08.013
177. Bennett CF, Swayze EE. RNA targeting therapeutics: Molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:259-293. doi:10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654

178. Matsui M, Corey DR. Non-coding RNAs as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(3):167-179. doi:10.1038/nrd.2016.117
179. Lee S, Kopp F, Chang TC, et al. Noncoding RNA NORAD Regulates Genomic Stability by Sequestering PUMILIO Proteins. *Cell.* 2016;164(1-2):69-80. doi:10.1016/j.cell.2015.12.017
180. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12(12):861-874. doi:10.1038/nrg3074
181. Zhang Y, Kutateladze TG. Diet and the epigenome. *Nat Commun.* 2018;9(1):1-3. doi:10.1038/s41467-018-05778-1
182. Jiménez-Chillarón JC, Díaz R, Martínez D, et al. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie.* 2012;94(11):2242-2263. doi:10.1016/j.biochi.2012.06.012
183. Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients.* 2015;7(2):922-947. doi:10.3390/nu7020922
184. Rottiers V, Näär AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):239-251. doi:10.1038/nrm3313
185. Kura B, Parikh M, Slezak J, Pierce GN. The influence of diet on microRNAs that impact cardiovascular disease. *Molecules.* 2019;24(8). doi:10.3390/molecules24081509
186. De Santis S, Cariello M, Piccinin E, Sabbà C, Moschetta A. Extra virgin olive oil: Lesson from nutrigenomics. *Nutrients.* 2019;11(9):2085. doi:10.3390/nu11092085
187. Cui J, Zhou B, Ross SA, Zemleni J. Nutrition, microRNAs, and human health. *Adv Nutr.* 2017;8(1):105-112. doi:10.3945/an.116.013839
188. Luca F, Perry GH, Di Rienzo A. Evolutionary adaptations to dietary changes. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:291-314. doi:10.1146/annurev-nutr-080508-141048
189. Ameer A, Enroth S, Johansson Å, et al. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: A human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):809-820. doi:10.1016/j.ajhg.2012.03.014
190. Caswell JA, Yaktine AL, Allotments C on E of the A of FR and S, et al. Individual, Household, and Environmental Factors Affecting Food Choices and Access. April 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206912/>. Accessed April 21, 2021.
191. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *J Parenter Enter Nutr.* 2015;39(1_suppl):18S-32S. doi:10.1177/0148607115595980
192. Bhathena SJ. Relationship between fatty acids and the endocrine and neuroendocrine system. *Nutr Neurosci.* 2006;9(1-2):1-10. doi:10.1080/10284150600627128
193. Carta G, Murru E, Banni S, Manca C. Palmitic acid: Physiological role, metabolism and nutritional implications. *Front Physiol.* 2017;8(NOV):902. doi:10.3389/fphys.2017.00902
194. Lin J, Yang R, Tarr PT, et al. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP. *Cell.* 2005;120(2):261-273. doi:10.1016/j.cell.2004.11.043
195. Maloney E, Sweet IR, Hockenbery DM, et al. Activation of NF- κ B by palmitate in endothelial cells: A key role for NADPH oxidase-derived superoxide in response to TLR4 activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(9):1370-1375. doi:10.1161/ATVBAHA.109.188813

Referencias bibliográficas

196. Yang WM, Min KH, Lee W. Induction of mir-96 by dietary saturated fatty acids exacerbates hepatic insulin resistance through the suppression of insr and irs-1. *PLoS One*. 2016;11(12). doi:10.1371/journal.pone.0169039
197. Lee YS, Kim SY, Ko E, et al. Exosomes derived from palmitic acid-treated hepatocytes induce fibrotic activation of hepatic stellate cells. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-03389-2
198. Stawarska A, Jelińska M, Czaja J, Paczeński E, Bobrowska-Korczak B. Oils' impact on comprehensive fatty acid analysis and their metabolites in rats. *Nutrients*. 2020;12(5). doi:10.3390/nu12051232
199. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: A meta- analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(8):911-919. doi:10.1161/01.atv.12.8.911
200. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin*. 2017;8:66-77. doi:10.1016/j.bbacli.2017.07.002
201. Yaqoob P. Monounsaturated fatty acids and immune function. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:S9-S13. doi:10.1038/sj.ejcn.1601477
202. Bermudez B, Lopez S, Ortega A, et al. Oleic Acid in Olive Oil: From a Metabolic Framework Toward a Clinical Perspective. *Curr Pharm Des*. 2011;17(8):831-843. doi:10.2174/138161211795428957
203. Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Mediterranean Diet Rich in Olive Oil and Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus. *Curr Pharm Des*. 2011;17(8):769-777. doi:10.2174/138161211795428948
204. Kumar S, Downie Ruiz Velasco A, Michlewski G. Oleic Acid Induces MiR-7 Processing through Remodeling of Pri-MiR-7/Protein Complex. *J Mol Biol*. 2017;429(11):1638-1649. doi:10.1016/j.jmb.2017.05.001
205. Burdge GC, Lillycrop KA. Fatty acids and epigenetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(2):156-161. doi:10.1097/MCO.0000000000000023
206. Roessler C, Kuhlmann K, Hellwing C, Leimert A, Schumann J. Impact of polyunsaturated fatty acids on miRNA profiles of monocytes/macrophages and endothelial cells—a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2). doi:10.3390/ijms18020284
207. Zheng Z, Ge Y, Zhang J, et al. PUFA diets alter the microRNA expression profiles in an inflammation rat model. *Mol Med Rep*. 2015;11(6):4149-4157. doi:10.3892/mmr.2015.3318
208. Rabionet M, Gorgas K, Sandhoff R. Ceramide synthesis in the epidermis. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2014;1841(3):422-434. doi:10.1016/j.bbalip.2013.08.011
209. Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res*. 2009;48(1):44-51. doi:10.1016/j.plipres.2008.10.002
210. Vangaveti V, Baune BT, Kennedy RL. Review: Hydroxyoctadecadienoic acids: Novel regulators of macrophage differentiation and atherogenesis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(2):51-60. doi:10.1177/2042018810375656
211. D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. *Nutrients*. 2020;12(9):1-22. doi:10.3390/nu12092751
212. Chan JK, McDonald BE, Gerrard JM, Bruce VM, Weaver BJ, Holub BJ. Effect of dietary α -linolenic acid and its ratio to linoleic acid on platelet and plasma fatty acids and thrombogenesis. *Lipids*. 1993;28(9):811-817. doi:10.1007/BF02536235

213. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993;88(2):523-533. doi:10.1161/01.CIR.88.2.523
214. Javadian M, Shekari N, Soltani-Zangbar MS, et al. Docosahexaenoic acid suppresses migration of triple-negative breast cancer cell through targeting metastasis-related genes and microRNA under normoxic and hypoxic conditions. *J Cell Biochem*. 2020;121(3):2416-2427. doi:10.1002/jcb.29464
215. Pahlavani M, Wijayatunga NN, Kalupahana NS, et al. Transcriptomic and microRNA analyses of gene networks regulated by eicosapentaenoic acid in brown adipose tissue of diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2018;1863(12):1523-1531. doi:10.1016/j.bbalip.2018.09.004
216. Gil-Zamorano J, Martin R, Daimiel L, et al. Docosahexaenoic acid modulates the enterocyte Caco-2 cell expression of MicroRNAs involved in lipid metabolism. *J Nutr*. 2014;144(5):575-585. doi:10.3945/jn.113.189050
217. De Roos NM, Bots ML, Katan MB. Replacement of dietary saturated fatty acids by trans fatty acids lowers serum HDL cholesterol and impairs endothelial function in healthy men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1233-1237. doi:10.1161/hq0701.092161
218. Nazari M, Saberi A, Karandish M, Jalali MT. Adipose tissue miRNA level variation through conjugated linoleic acid supplementation in diet-induced obese rats. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(11):1477-1482. doi:10.17219/acem/93728
219. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct*. 2019;10(2):514-528. doi:10.1039/c8fo01997e
220. Castaldo L, Narváez A, Izzo L, et al. Red wine consumption and cardiovascular health. *Molecules*. 2019;24(19). doi:10.3390/molecules24193626
221. Khurana S, Venkataraman K, Hollingsworth A, Piche M, Tai TC. Polyphenols: Benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients*. 2013;5(10):3779-3827. doi:10.3390/nu5103779
222. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: Antimicrobial properties. *Biomed Res Int*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/905215
223. Milenkovic D, Deval C, Gouranton E, et al. Modulation of miRNA expression by dietary polyphenols in apoE deficient mice: A new mechanism of the action of polyphenols. *PLoS One*. 2012;7(1). doi:10.1371/journal.pone.0029837
224. D'Archivio M, Filesi C, Vari R, Scazzocchio B, Masella R. Bioavailability of the polyphenols: Status and controversies. *Int J Mol Sci*. 2010;11(4):1321-1342. doi:10.3390/ijms11041321
225. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*. 2000;55(6):481-504. doi:10.1016/S0031-9422(00)00235-1
226. Cassidy A, Miniñane AM. The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(1):10-22. doi:10.3945/ajcn.116.136051
227. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct*. 2019;10(2):514-528. doi:10.1039/c8fo01997e
228. Bladé C, Arola L, Salvadó MJ. Hypolipidemic effects of proanthocyanidins and their underlying biochemical and molecular mechanisms. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(1):37-59. doi:10.1002/mnfr.200900476
229. Leri M, Scuto M, Ontario ML, et al. Healthy effects of plant polyphenols:

Referencias bibliográficas

- Molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1250. doi:10.3390/ijms21041250
230. Luo J, Si H, Jia Z, Liu D. Dietary anti-aging polyphenols and potential mechanisms. *Antioxidants.* 2021;10(2):1-20. doi:10.3390/antiox10020283
231. Bladé C, Baselga-Escudero L, Salvadó MJ, Arola-Arnal A. miRNAs, polyphenols, and chronic disease. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(1):58-70. doi:10.1002/mnfr.201200454
232. György B, Szabó TG, Pásztói M, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: Emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(16):2667-2688. doi:10.1007/s00018-011-0689-3
233. Doyle L, Wang M. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells.* 2019;8(7):727. doi:10.3390/cells8070727
234. Simons M, Raposo G. Exosomes - vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(4):575-581. doi:10.1016/j.ceb.2009.03.007
235. Muralidharan-Chari V, Clancy JW, Sedgwick A, D'Souza-Schorey C. Microvesicles: Mediators of extracellular communication during cancer progression. *J Cell Sci.* 2010;123(10):1603-1611. doi:10.1242/jcs.064386
236. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci.* 2019;9(1). doi:10.1186/s13578-019-0282-2
237. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373-383. doi:10.1083/jcb.201211138
238. Trams EG, Lauter CJ, Norman Salem J, Heine U. Exfoliation of membrane ectoenzymes in the form of micro-vesicles. *BBA - Biomembr.* 1981;645(1):63-70. doi:10.1016/0005-2736(81)90512-5
239. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30:255-289. doi:10.1146/annurev-cellbio-101512-122326
240. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science (80-).* 2020;367(6478). doi:10.1126/science.aau6977
241. Zarà M, Guidetti GF, Camera M, et al. Biology and role of extracellular vesicles (Evs) in the pathogenesis of thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11). doi:10.3390/ijms20112840
242. Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ, et al. Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood.* 2004;104(10):3257-3266. doi:10.1182/blood-2004-03-0824
243. Laulagnier K, Motta C, Hamdi S, et al. Mast cell- and dendritic cell-derived display a specific lipid composition and an unusual membrane organization. *Biochem J.* 2004;380(1):161-171. doi:10.1042/BJ20031594
244. Liu H, Chen L, Peng Y, et al. Dendritic cells loaded with tumor derived exosomes for cancer immunotherapy. *Oncotarget.* 2018;9(2):2887-2894. doi:10.18632/oncotarget.20812
245. Wolfers J, Lozier A, Raposo G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming. *Nat Med.* 2001;7(3):297-303. doi:10.1038/85438
246. Hartman ZC, Wei J, Glass OK, et al. Increasing vaccine potency through exosome antigen targeting. *Vaccine.* 2011;29(50):9361-9367. doi:10.1016/j.vaccine.2011.09.133
247. Yáñez-Mó M, Barreiro O, Gordon-Alonso M, Sala-Valdés M, Sánchez-Madrid

- F. Tetraspanin-enriched microdomains: a functional unit in cell plasma membranes. *Trends Cell Biol.* 2009;19(9):434-446. doi:10.1016/j.tcb.2009.06.004
248. Barile L, Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther.* 2017;174:63-78. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.020
249. Rana S, Zöller M. Exosome target cell selection and the importance of exosomal tetraspanins: A hypothesis. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(2):559-562. doi:10.1042/BST0390559
250. Record M, Subra C, Silvente-Poirot S, Poirot M. Exosomes as intercellular signalosomes and pharmacological effectors. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(10):1171-1182. doi:10.1016/j.bcp.2011.02.011
251. Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(14):6328-6333. doi:10.1073/pnas.0914843107
252. van Dongen HM, Masoumi N, Witwer KW, Pegtel DM. Extracellular Vesicles Exploit Viral Entry Routes for Cargo Delivery. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(2):369-386. doi:10.1128/mmmbr.00063-15
253. Heusermann W, Hean J, Trojer D, et al. Exosomes surf on filopodia to enter cells at endocytic hot spots, traffic within endosomes, and are targeted to the ER. *J Cell Biol.* 2016;213(2):173-184. doi:10.1083/jcb.201506084
254. Kim KM, Abdelmohsen K, Mustapic M, Kapogiannis D, Gorospe M. RNA in extracellular vesicles. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2017;8(4). doi:10.1002/wrna.1413
255. Gibbins DJ, Ciaudo C, Erhardt M, Voinnet O. Multivesicular bodies associate with components of miRNA effector complexes and modulate miRNA activity. *Nat Cell Biol.* 2009;11(9):1143-1149. doi:10.1038/ncb1929
256. Villarroya-Beltri C, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Cabo F, et al. Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat Commun.* 2013;4. doi:10.1038/ncomms3980
257. Panagiotou G, Nielsen J. Nutritional systems biology: Definitions and approaches. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:329-339. doi:10.1146/annurev-nutr-080508-141138
258. Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell.* 2012;148(6):1172-1187. doi:10.1016/j.cell.2012.02.005
259. Cheng M, Yang J, Zhao X, et al. Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilise bone marrow progenitor cells. *Nat Commun.* 2019;10(1). doi:10.1038/s41467-019-08895-7
260. de la Torre Gomez C, Goreham R V., Bech Serra JJ, Nann T, Kussmann M. "Exosomics"-A review of biophysics, biology and biochemistry of exosomes with a focus on human breast milk. *Front Genet.* 2018;9(MAR). doi:10.3389/fgene.2018.00092
261. Ross SA, Davis CD. The emerging role of microRNAs and nutrition in modulating health and disease. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:305-336. doi:10.1146/annurev-nutr-071813-105729
262. Idaraabdullah FY, Zeisel SH. Dietary modulation of the epigenome. *Physiol Rev.* 2018;98(2):667-695. doi:10.1152/physrev.00010.2017
263. Zhang L, Chen T, Yin Y, Zhang CY, Zhang YL. Dietary microRNA-A Novel Functional Component of Food. *Adv Nutr.* 2019;10(4):711-721. doi:10.1093/advances/nmy127

Referencias bibliográficas

264. Siri-Tarino PW, Krauss RM. Diet, lipids, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(4):323-328. doi:10.1097/MOL.0000000000000310
265. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922. doi:10.1038/s41591-018-0104-9
266. Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med.* 2017;54:78-88. doi:10.1016/j.mam.2016.11.008
267. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68(2):268-279. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.003
268. Gjorgjieva M, Sobolewski C, Dolicka D, Correia De Sousa M, Foti M. MiRNAs and NAFLD: From pathophysiology to therapy. *Gut.* 2019;68(11):2065-2079. doi:10.1136/gutjnl-2018-318146
269. Chai C, Rivkin M, Berkovits L, et al. Metabolic Circuit Involving Free Fatty Acids, microRNA 122, and Triglyceride Synthesis in Liver and Muscle Tissues. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1404-1415. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.013
270. Luke SH, Advento AD, Aryawan AAK, et al. Managing Oil Palm Plantations More Sustainably: Large-Scale Experiments Within the Biodiversity and Ecosystem Function in Tropical Agriculture (BEFTA) Programme. *Front For Glob Chang.* 2020;2:75. doi:10.3389/ffgc.2019.00075
271. Mozzon M, Pacetti D, Lucci P, Balzano M, Frega NG. Crude palm oil from interspecific hybrid *Elaeis oleifera* × *Elaeis guineensis*: Fatty acid regiodistribution and molecular species of glycerides. *Food Chem.* 2013;141(1):245-252. doi:10.1016/j.foodchem.2013.03.016
272. Spreafico F, Sales RC, Gil-Zamorano J, et al. Dietary supplementation with hybrid palm oil alters liver function in the common marmoset. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-13. doi:10.1038/s41598-018-21151-0
273. Animals NRC (US) C for the U of the G for the C and U of L. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.* National Academies Press; 2011. doi:10.17226/12910
274. Silva EM, Curi R. *MINISTRO DE ESTADO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO Celso Pansera SECRETÁRIA-EXECUTIVA DO MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO.*
275. *EAZA Husbandry Guidelines for Callitrichidae-2 Nd Edition-2010.*
276. Worley KC, Warren WC, Rogers J, et al. The common marmoset genome provides insight into primate biology and evolution. *Nat Genet.* 2014;46(8):850-857. doi:10.1038/ng.3042
277. Dueñas A, Expósito A, Aranega A, Franco D. The Role of Non-Coding RNA in Congenital Heart Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):15. doi:10.3390/jcdd6020015
278. Song Y, Wu L, Li M, et al. Down-regulation of MicroRNA-592 in obesity contributes to hyperglycemia and insulin resistance. *EBioMedicine.* 2019;42:494-503. doi:10.1016/j.ebiom.2019.03.041
279. Tan L, Liu L, Jiang Z, Hao X. Inhibition of microRNA-17-5p reduces the inflammation and lipid accumulation, and up-regulates ATP-binding cassette transporterA1 in atherosclerosis. *J Pharmacol Sci.* 2019;139(4):280-288. doi:10.1016/j.jphs.2018.11.012
280. de Gonzalo-Calvo D, Cenarro A, Garlaschelli K, et al. Translating the microRNA signature of microvesicles derived from human coronary artery smooth muscle cells in patients with familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;106:55-67. doi:10.1016/j.yjmcc.2017.03.005

281. Mitsugi R, Itoh T, Fujiwara R. MicroRNA-877-5p is involved in the trovafloxacin-induced liver injury. *Toxicol Lett.* 2016;263:34-43. doi:10.1016/j.toxlet.2016.10.002
282. Jin Y, Yu D, Tolleson WH, et al. MicroRNA hsa-miR-25-3p suppresses the expression and drug induction of CYP2B6 in human hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 2016;113:88-96. doi:10.1016/j.bcp.2016.06.007
283. Wang H, Shao Y, Yuan F, et al. Fish oil feeding modulates the expression of hepatic MicroRNAs in a western-style diet-induced nonalcoholic fatty liver disease rat model. *Biomed Res Int.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/2503847
284. Medina-Villaamil V, Martínez-Breijo S, Portela-Pereira P, et al. Circulating MicroRNAs in blood of patients with prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Ed.* 2014;38(10):633-639. doi:10.1016/j.acuroe.2014.10.002
285. Zhou C, Lu Y, Li X. miR-339-3p inhibits proliferation and metastasis of colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2015;10(5):2842-2848. doi:10.3892/ol.2015.3661
286. Choi YW, Song YS, Lee H, et al. MicroRNA Expression Signatures Associated with BRAF-Mutated Versus KRAS-Mutated Colorectal Cancers. *Med (United States).* 2016;95(15). doi:10.1097/MD.00000000000003321
287. Xu H, Liu C, Zhang Y, et al. Let-7b-5p regulates proliferation and apoptosis in multiple myeloma by targeting IGF1R. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014;46(11):965-972. doi:10.1093/abbs/gmu089
288. Guo Z, Gong J, Li Y, et al. Mucosal microRNAs expression profiles before and after exclusive enteral nutrition therapy in adult patients with Crohn's disease. *Nutrients.* 2016;8(8). doi:10.3390/nu8080519
289. Reddy JK, Hashimoto T. Peroxisomal β -oxidation and peroxisome proliferator - Activated receptor α : An adaptive metabolic system. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:193-230. doi:10.1146/annurev.nutr.21.1.193
290. Rohrbach TD, Asgharpour A, Maczys MA, et al. FTY720/fingolimod decreases hepatic steatosis and expression of fatty acid synthase in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Lipid Res.* 2019;60(7):1311-1322. doi:10.1194/jlr.M093799
291. Yu D, Chen G, Pan M, et al. High fat diet-induced oxidative stress blocks hepatocyte nuclear factor 4 α and leads to hepatic steatosis in mice. *J Cell Physiol.* 2018;233(6):4770-4782. doi:10.1002/jcp.26270
292. Killion EA, Reeves AR, El Azzouny MA, et al. A role for long-chain acyl-CoA synthetase-4 (ACSL4) in diet-induced phospholipid remodeling and obesity-associated adipocyte dysfunction. *Mol Metab.* 2018;9:43-56. doi:10.1016/j.molmet.2018.01.012
293. Xu C, Wang G, Hao Y, Zhi J, Zhang L, Chang C. Correlation analysis between gene expression profile of rat liver tissues and high-fat emulsion-induced nonalcoholic fatty liver. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2299-2308. doi:10.1007/s10620-011-1599-9
294. Kats D, Sharrett AR, Ginsberg HN, et al. Postprandial lipemia and the risk of coronary heart disease and stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):335. doi:10.1136/bmjdr-2016-000335
295. Dias CB, Moughan PJ, Wood LG, Singh H, Garg ML. Postprandial lipemia: Factoring in lipemic response for ranking foods for their healthiness. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1). doi:10.1186/s12944-017-0568-5
296. Novák J, Olejníčková V, Tkáčová N, Santulli G. Mechanistic role of microRNAs in coupling lipid metabolism and atherosclerosis. In: *Advances in Experimental*

Referencias bibliográficas

- Medicine and Biology*. Vol 887. Springer New York LLC; 2015:79-100. doi:10.1007/978-3-319-22380-3_5
297. Ono K, Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Kimura T. MicroRNAs and high-density lipoprotein cholesterol metabolism. *Int Heart J*. 2015;56(4):365-371. doi:10.1536/ihj.15-019
298. Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: Trafficking, sorting, and function. *Genomics, Proteomics Bioinforma*. 2015;13(1):17-24. doi:10.1016/j.gpb.2015.02.001
299. CHOMZYNSKI P. Single-Step Method of RNA Isolation by Acid Guanidinium Thiocyanate–Phenol–Chloroform Extraction. *Anal Biochem*. 1987;162(1):156-159. doi:10.1006/abio.1987.9999
300. Ludwig N, Leidinger P, Becker K, et al. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(8):3865-3877. doi:10.1093/nar/gkw116
301. Sticht C, De La Torre C, Parveen A, Gretz N. miRWalk: An online resource for prediction of microRNA binding sites. Campbell M, ed. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206239. doi:10.1371/journal.pone.0206239
302. Briand O, Touche V, Colin S, et al. Liver X Receptor Regulates Triglyceride Absorption Through Intestinal Down-regulation of Scavenger Receptor Class B, Type 1. *Gastroenterology*. 2016;150(3):650-658. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.015
303. Russo F, Di Bella S, Nigita G, et al. miRandola: Extracellular Circulating MicroRNAs Database. Jeang K, ed. *PLoS One*. 2012;7(10):e47786. doi:10.1371/journal.pone.0047786
304. TissueAtlas. <https://ccb-web.cs.uni-saarland.de/tissueatlas/>. Accessed April 30, 2021.
305. Dweep H, Gretz N. MiRWalk2.0: A comprehensive atlas of microRNA-target interactions. *Nat Methods*. 2015;12(8):697. doi:10.1038/nmeth.3485
306. Aryal B, Singh AK, Rotllan N, Price N, Fernández-Hernando C. MicroRNAs and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(3):273-280. doi:10.1097/MOL.0000000000000420
307. Lopez S, Bermudez B, Montserrat-de la Paz S, Abia R, Muriana FJG. A microRNA expression signature of the postprandial state in response to a high-saturated-fat challenge. *J Nutr Biochem*. 2018;57:45-55. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.03.010
308. Zhu T, Corraze G, Plagnes-Juan E, Quillet E, Dupont-Nivet M, Skiba-Cassy S. Regulation of genes related to cholesterol metabolism in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed a plant-based diet. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314(1):R58-R70. doi:10.1152/ajpregu.00179.2017
309. McKenna LB, Schug J, Vourekas A, et al. MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation, architecture, and barrier function. *Gastroenterology*. 2010;139(5). doi:10.1053/j.gastro.2010.07.040
310. Li Y, Xiao L, Li J, et al. MicroRNA profiling of diabetic atherosclerosis in a rat model. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):55. doi:10.1186/s40001-018-0354-5
311. Kirby TJ, Chaillou T, McCarthy JJ. The role of microRNAs in skeletal muscle health and disease. *Front Biosci - Landmark*. 2015;20(1):37-77. doi:10.2741/4298
312. Siracusa J, Koulmann N, Sourdrille A, et al. Phenotype-specific response of circulating miRNAs provides new biomarkers of slow or fast muscle damage. *Front Physiol*. 2018;9(JUN). doi:10.3389/fphys.2018.00684

313. Li Y, Xiao L, Li J, et al. MicroRNA profiling of diabetic atherosclerosis in a rat model. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):55. doi:10.1186/s40001-018-0354-5
314. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-1196. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
315. Tang R, Ma F, Li W, Ouyang S, Liu Z, Wu J. mir-206-3p inhibits 3T3-L1 cell adipogenesis via the c-Met/Pi3k/Akt pathway. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7). doi:10.3390/ijms18071510
316. Wu H, Zhang T, Pan F, et al. MicroRNA-206 prevents hepatosteatosis and hyperglycemia by facilitating insulin signaling and impairing lipogenesis. *J Hepatol*. 2017;66(4):816-824. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.016
317. Benoit C, Ould-Hamouda H, Crepin D, Gertler A, Amar L, Taouis M. Early leptin blockade predisposes fat-fed rats to overweight and modifies hypothalamic microRNAs. *J Endocrinol*. 2013;218(1):35-47. doi:10.1530/JOE-12-0561
318. Hu X, Chi L, Zhang W, et al. Down-regulation of the miR-543 alleviates insulin resistance through targeting the SIRT1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;468(4):781-787. doi:10.1016/j.bbrc.2015.11.032
319. Yang WM, Min KH, Lee W. MicroRNA expression analysis in the liver of high fat diet-induced obese mice. *Data Br*. 2016;9:1155-1159. doi:10.1016/j.dib.2016.11.081
320. Yi S, Qin X, Luo X, Zhang Y, Liu Z, Zhu L. Identification of miRNAs associated with the mechanical response of hepatic stellate cells by miRNA microarray analysis. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):1707-1714. doi:10.3892/etm.2018.6384
321. Hsieh CH, Rau CS, Jeng JC, et al. Whole blood-derived microRNA signatures in mice exposed to lipopolysaccharides. *J Biomed Sci*. 2012;19(1). doi:10.1186/1423-0127-19-69
322. Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology*. 2013;57(2):533-542. doi:10.1002/hep.25846
323. Ruiz-Roso MB, Gil-Zamorano J, López de las Hazas MC, et al. Intestinal Lipid Metabolism Genes Regulated by miRNAs. *Front Genet*. 2020;11. doi:10.3389/fgene.2020.00707
324. Wilson RA, Deasy W, Hayes A, Cooke MB. High fat diet and associated changes in the expression of micro-RNAs in tissue: Lessons learned from animal studies. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(6). doi:10.1002/mnfr.201600943
325. Hunter I, Soler A, Joseph G, et al. Cardiovascular function in male and female JCR:LA-cp rats: Effect of high-fat/high-sucrose diet. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2017;312(4):H742-H751. doi:10.1152/ajpheart.00535.2016
326. Nezami BG, Mwangi SM, Lee JE, et al. MicroRNA 375 mediates palmitate-induced enteric neuronal damage and high-fat diet-induced delayed intestinal transit in mice. *Gastroenterology*. 2014;146(2). doi:10.1053/j.gastro.2013.10.053
327. Wu H, Zhang T, Pan F, et al. MicroRNA-206 prevents hepatosteatosis and hyperglycemia by facilitating insulin signaling and impairing lipogenesis. *J Hepatol*. 2017;66(4):816-824. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.016
328. Sheinerman KS, Toledo JB, Tsivinsky VG, et al. Circulating brain-enriched microRNAs as novel biomarkers for detection and differentiation of neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Res Ther*. 2017;9(1). doi:10.1186/s13195-017-0316-0
329. Li D Bin, Liu JL, Wang W, et al. Plasma exosomal miRNA-122-5p and miR-300-3p as potential markers for transient ischaemic attack in rats. *Front Aging*

Referencias bibliográficas

- Neurosci.* 2018;10(FEB). doi:10.3389/fnagi.2018.00024
330. Dong K, Xu Y, Yang Q, et al. Associations of Functional MicroRNA Binding Site Polymorphisms in IL23/Th17 Inflammatory Pathway Genes with Gastric Cancer Risk. *Mediators Inflamm.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/6974696
331. Vesiclepedia: Home - Extracellular vesicles database. <http://microvesicles.org/>. Accessed April 23, 2021.
332. Mastorakos G, Zapanti E. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the neuroendocrine regulation of food intake and obesity: The role of corticotropin releasing hormone. *Nutr Neurosci.* 2004;7(5-6):271-280. doi:10.1080/10284150400020516
333. Hopkins M, Blundell J, Halford J, King N, Finlayson G. *The Regulation of Food Intake in Humans.* MDText.com, Inc.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905169>. Accessed April 23, 2021.
334. Price NL, Singh AK, Rotllan N, et al. Genetic Ablation of miR-33 Increases Food Intake, Enhances Adipose Tissue Expansion, and Promotes Obesity and Insulin Resistance. *Cell Rep.* 2018;22(8):2133-2145. doi:10.1016/j.celrep.2018.01.074
335. Zhang CS, Lin Y, Sun FB, Gao J, Han B, Li SJ. MiR-409 down-regulates Jak-Stat pathway to inhibit progression of liver cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(1):146-154. doi:10.26355/eurrev_201901_16758
336. Winter J. Micrnas of the mir379–410 cluster: New players in embryonic neurogenesis and regulators of neuronal function. *Neurogenesis.* 2015;2(1). doi:10.1080/23262133.2015.1004970
337. Price NL, Fernández-Hernando C. miRNA regulation of white and brown adipose tissue differentiation and function. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2016;1861(12):2104-2110. doi:10.1016/j.bbalip.2016.02.010
338. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2018;15:45-55. doi:10.1016/j.molmet.2018.05.008
339. Rocha DMUP, Lopes LL, Da Silva A, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HHM. Orange juice modulates proinflammatory cytokines after high-fat saturated meal consumption. *Food Funct.* 2017;8(12):4396-4403. doi:10.1039/C7FO01139C
340. Zhou S, Jin J, Wang J, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1073-1084. doi:10.1038/aps.2018.30
341. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1189-1196. doi:10.3945/ajcn.2010.29673
342. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4716. doi:10.3390/ijms20194716
343. Arpón A, Milagro FI, Razquin C, et al. Impact of consuming extra-virgin olive oil or nuts within a mediterranean diet on DNA methylation in peripheral white blood cells within the PREDIMED-navarra randomized controlled trial: A role for dietary lipids. *Nutrients.* 2018;10(1). doi:10.3390/nu10010015
344. Li ZF, Shu XJ, Chang YW, Liu SY, Wang WH. Effect of lncRNA H19 on the apoptosis of vascular endothelial cells in arteriosclerosis obliterans via the NF-κB pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(10):4491-4497. doi:10.26355/eurrev_201905_17961

345. Cipolla GA, de Oliveira JC, Salviano-Silva A, et al. Long non-coding RNAs in multifactorial diseases: Another layer of complexity. *Non-coding RNA*. 2018;4(2). doi:10.3390/ncrna4020013
346. Chang T-C, Mendell JT. microRNAs in Vertebrate Physiology and Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2007;8(1):215-239. doi:10.1146/annurev.genom.8.080706.092351
347. Jaquenod De Giusti C, Santalla M, Das S. Exosomal non-coding RNAs (Exo-ncRNAs) in cardiovascular health. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;137:143-151. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.09.016
348. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res*. 2013;72:69-82. doi:10.1016/j.phrs.2013.03.011
349. Zheng R, Du M, Wang X, et al. Exosome-transmitted long non-coding RNA PTENP1 suppresses bladder cancer progression. *Mol Cancer*. 2018;17(1):143. doi:10.1186/s12943-018-0880-3
350. Nawaz M, Shah N, Zanetti B, et al. Extracellular Vesicles and Matrix Remodeling Enzymes: The Emerging Roles in Extracellular Matrix Remodeling, Progression of Diseases and Tissue Repair. *Cells*. 2018;7(10):167. doi:10.3390/cells7100167
351. Otsuka K, Yamamoto Y, Matsuoka R, Ochiya T. Maintaining good miRNAs in the body keeps the doctor away?: Perspectives on the relationship between food-derived natural products and microRNAs in relation to exosomes/extracellular vesicles. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(1). doi:10.1002/mnfr.201700080
352. EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJA. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):347-357. doi:10.1038/nrd3978
353. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389
354. Ros E. The PREDIMED study. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017;64(2):63-66. doi:10.1016/j.endinu.2016.11.003
355. Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J, Wågsäter D. Significant changes in circulating microRNA by dietary supplementation of selenium and coenzyme Q10 in healthy elderly males. A subgroup analysis of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. Song Y, ed. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174880. doi:10.1371/journal.pone.0174880
356. Aganzo M, Montojo MT, López de Las Hazas MC, et al. Customized Dietary Intervention Avoids Unintentional Weight Loss and Modulates Circulating miRNAs Footprint in Huntington's Disease. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(23). doi:10.1002/mnfr.201800619
357. Mi H, Muruganujan A, Ebert D, Huang X, Thomas PD. PANTHER version 14: More genomes, a new PANTHER GO-slim and improvements in enrichment analysis tools. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D419-D426. doi:10.1093/nar/gky1038
358. Fan Y, Siklenka K, Arora SK, Ribeiro P, Kimmins S, Xia J. miRNet - dissecting miRNA-target interactions and functional associations through network-based visual analysis. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(W1):W135-41.

- doi:10.1093/nar/gkw288
359. Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software Environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003;13(11):2498-2504. doi:10.1101/gr.1239303
360. Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(D1):D447-D452. doi:10.1093/nar/gku1003
361. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc.* 2009;4(1):44-57. doi:10.1038/nprot.2008.211
362. Pathan M, Fonseka P, Chitti S V., et al. Vesiclepedia 2019: A compendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D516-D519. doi:10.1093/nar/gky1029
363. Keerthikumar S, Chisanga D, Ariyaratne D, et al. ExoCarta: A Web-Based Compendium of Exosomal Cargo. *J Mol Biol.* 2016;428(4):688-692. doi:10.1016/j.jmb.2015.09.019
364. Kim D-K, Kang B, Kim OY, et al. EVpedia: an integrated database of high-throughput data for systemic analyses of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2013;2(1):20384. doi:10.3402/jev.v2i0.20384
365. Dernini S, Berry EM. Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Front Nutr.* 2015;2. doi:10.3389/fnut.2015.00015
366. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study. *Adv Nutr.* 2014;5(3):330S-336S. doi:10.3945/an.113.005389
367. Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):114-128. doi:10.1111/bcp.12986
368. An T, Zhang J, Lv B, et al. Salvianolic acid B plays an anti-obesity role in high fat diet-induced obese mice by regulating the expression of mRNA, circRNA, and lncRNA. *PeerJ.* 2019;2019(2). doi:10.7717/peerj.6506
369. Li J, Li K, Gao J, et al. Endogenously Synthesized n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Pregnant fat-1 Mice Decreases Mammary Cancer Risk of Female Offspring by Regulating Expression of Long Noncoding RNAs. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(6):e1801150. doi:10.1002/mnfr.201801150
370. Huang B-B, Liu X-C, Qin X-Y, et al. Effect of High-Fat Diet on Immature Female Mice and Messenger and Noncoding RNA Expression Profiling in Ovary and White Adipose Tissue. *Reprod Sci.* 2019;26(10):1360-1372. doi:10.1177/1933719118765966
371. Li J, Wu Z, Zheng D, Sun Y, Wang S, Yan Y. Bioinformatics analysis of the regulatory lncRNA-miRNA-mRNA network and drug prediction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Med Rep.* 2019;20(1):549-558. doi:10.3892/mmr.2019.10289
372. Solanas M, Moral R, Garcia G, et al. Differential expression of H19 and vitamin D3 upregulated protein 1 as a mechanism of the modulatory effects of high virgin olive oil and high corn oil diets on experimental mammary tumours. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18(2):153-161. doi:10.1097/CEJ.0b013e3283136308
373. Chen C-Y, Chen C-C, Shieh T-M, et al. Corylin Suppresses Hepatocellular Carcinoma Progression via the Inhibition of Epithelial-Mesenchymal Transition, Mediated by Long Noncoding RNA GAS5. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):380.

- doi:10.3390/ijms19020380
374. Zhao H, He Y, Li H, et al. The opposite role of alternatively spliced isoforms of LINC00477 in gastric cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:4569-4576. doi:10.2147/CMAR.S202430
375. Silva JP, van Booven D. Analysis of diet-induced differential methylation, expression, and interactions of lncRNA and protein-coding genes in mouse liver. *Sci Rep.* 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-29993-4
376. Zhang Y, Liu X, Bai X, et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis. *J Pineal Res.* 2018;64(2). doi:10.1111/jpi.12449
377. Milella RA, Gasparro M, Alagna F, et al. Microarray data and pathway analyses of peripheral blood mononuclear cells from healthy subjects after a three weeks grape-rich diet. *Data Br.* 2020;29:105278. doi:10.1016/j.dib.2020.105278
378. Nunez Lopez YO, Pittas AG, Pratley RE, Seyhan AA. Circulating levels of miR-7, miR-152 and miR-192 respond to vitamin D supplementation in adults with prediabetes and correlate with improvements in glycemic control. *J Nutr Biochem.* 2017;49:117-122. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.08.007
379. Konstantinidou V, Covas MI, Sola R, Fitó M. Up-to date knowledge on the in vivo transcriptomic effect of the Mediterranean diet in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(5):772-783. doi:10.1002/mnfr.201200613
380. Scoditti E, Carpi S, Massaro M, et al. Hydroxytyrosol Modulates Adipocyte Gene and miRNA Expression Under Inflammatory Condition. *Nutrients.* 2019;11(10):2493. doi:10.3390/nu11102493
381. De Santis S, Cariello M, Piccinin E, Sabbà C, Moschetta A. Extra Virgin Olive Oil: Lesson from Nutrigenomics. *Nutrients.* 2019;11(9):2085. doi:10.3390/nu11092085
382. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature.* 2011;474(7353):649-653. doi:10.1038/nature10112
383. Li H, Wang X, Lu X, et al. Co-expression network analysis identified hub genes critical to triglyceride and free fatty acid metabolism as key regulators of age-related vascular dysfunction in mice. *Aging (Albany NY).* 2019;11(18):7620-7638. doi:10.18632/aging.102275
384. Bhatia H, Verma G, Datta M. MiR-107 orchestrates ER stress induction and lipid accumulation by post-transcriptional regulation of fatty acid synthase in hepatocytes. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech.* 2014;1839(4):334-343. doi:10.1016/j.bbagr.2014.02.009
385. Vinciguerra M, Sgroi A, Veyrat-Durebex C, Rubbia-Brandt L, Buhler LH, Foti M. Unsaturated fatty acids inhibit the expression of tumor suppressor phosphatase and tensin homolog (PTEN) via microRNA-21 up-regulation in hepatocytes. *Hepatology.* 2009;49(4):1176-1184. doi:10.1002/hep.22737
386. Shah MS, Schwartz SL, Zhao C, et al. Integrated microRNA and mRNA expression profiling in a rat colon carcinogenesis model: Effect of a chemoprotective diet. *Physiol Genomics.* 2011;43(10):640-654. doi:10.1152/physiolgenomics.00213.2010
387. Thibonnier M, Esau C. Metabolic Benefits of MicroRNA-22 Inhibition. *Nucleic Acid Ther.* 2020;30(2):104-116. doi:10.1089/nat.2019.0820
388. Ortega FJ, Cardona-Alvarado MI, Mercader JM, et al. Circulating profiling reveals the effect of a polyunsaturated fatty acid-enriched diet on common microRNAs. *J Nutr Biochem.* 2015;26(10):1095-1101. doi:10.1016/j.jnutbio.2015.05.001

Referencias bibliográficas

389. Hernández-Alonso P, Giardina S, Salas-Salvadó J, Arcelin P, Bulló M. Chronic pistachio intake modulates circulating microRNAs related to glucose metabolism and insulin resistance in prediabetic subjects. *Eur J Nutr.* 2017;56(6):2181-2191. doi:10.1007/s00394-016-1262-5
390. Jimenez R, Camargo A, Delgado N, et al. The expression of mirnas is modulated by the mediterranean diet in patients with cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):e129-e130. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.360
391. Aquilano K, Ceci V, Gismondi A, et al. Adipocyte metabolism is improved by TNF receptor-targeting small RNAs identified from dried nuts. *Commun Biol.* 2019;2(1). doi:10.1038/s42003-019-0563-7
392. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(2):97-102. doi:10.1016/j.diabres.2010.04.019
393. Xu D, Tahara H. The role of exosomes and microRNAs in senescence and aging. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(3):368-375. doi:10.1016/j.addr.2012.07.010
394. Assmann TS, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez JA. Circulating adiposity-related microRNAs as predictors of the response to a low-fat diet in subjects with obesity. *J Cell Mol Med.* 2020;24(5):2956-2967. doi:10.1111/jcmm.14920
395. Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvadó J. Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/6723931
396. Zanutti I, Dall'Asta M, Mena P, et al. Atheroprotective effects of (poly) phenols: A focus on cell cholesterol metabolism. *Food Funct.* 2015;6(1):13-31. doi:10.1039/c4fo00670d
397. Li AN, Li S, Zhang YJ, Xu XR, Chen YM, Li H Bin. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients.* 2014;6(12):6020-6047. doi:10.3390/nu6126020
398. Koch W. Dietary polyphenols-important non-nutrients in the prevention of chronic noncommunicable diseases. A systematic review. *Nutrients.* 2019;11(5). doi:10.3390/nu11051039
399. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants Redox Signal.* 2013;18(14):1818-1892. doi:10.1089/ars.2012.4581
400. Kawabata K, Yoshioka Y, Terao J. Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols. *Molecules.* 2019;24(2). doi:10.3390/molecules24020370
401. López de las Hazas M-C, Rubió L, Kotronoulas A, de la Torre R, Solà R, Motilva M-J. Dose effect on the uptake and accumulation of hydroxytyrosol and its metabolites in target tissues in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(7):1395-1399. doi:10.1002/mnfr.201500048
402. Catalán Ú, Rubió L, López de Las Hazas MC, et al. Hydroxytyrosol and its complex forms (secoiridoids) modulate aorta and heart proteome in healthy rats: Potential cardio-protective effects. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(10):2114-2129. doi:10.1002/mnfr.201600052
403. Ivanov V, Carr AC, Frei B. Red wine antioxidants bind to human lipoproteins and protect them from metal ion-dependent and independent oxidation. *J Agric Food Chem.* 2001;49(9):4442-4449. doi:10.1021/jf010117m
404. Urpí-Sardà M, Jáuregui O, Lamuela-Raventós RM, et al. Uptake of diet

- resveratrol into the human low-density lipoprotein. Identification and quantification of resveratrol metabolites by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2005;77(10):3149-3155. doi:10.1021/ac0484272
405. Rubió L, Serra A, Macià A, Piñol C, Romero MP, Motilva MJ. In vivo distribution and deconjugation of hydroxytyrosol phase II metabolites in red blood cells: A potential new target for hydroxytyrosol. *J Funct Foods.* 2014;10:139-143. doi:10.1016/j.jff.2014.06.001
406. Cao H, Liu X, Ulrih NP, Sengupta PK, Xiao J. Plasma protein binding of dietary polyphenols to human serum albumin: A high performance affinity chromatography approach. *Food Chem.* 2019;270:257-263. doi:10.1016/j.foodchem.2018.07.111
407. Figueira I, Menezes R, Macedo D, Costa I, dos Santos CN. Polyphenols Beyond Barriers: A Glimpse into the Brain. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(4):562-594. doi:10.2174/1570159X14666161026151545
408. Gao X, Cassidy A, Schwarzschild MA, Rimm EB, Ascherio A. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78(15):1138-1145. doi:10.1212/WNL.0b013e31824f7fc4
409. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30(1):255-289. doi:10.1146/annurev-cellbio-101512-122326
410. Wang H, Sui H, Zheng Y, et al. Curcumin-primed exosomes potently ameliorate cognitive function in AD mice by inhibiting hyperphosphorylation of the Tau protein through the AKT/GSK-3 β pathway. *Nanoscale.* 2019;11(15):7481-7496. doi:10.1039/c9nr01255a
411. Rodríguez-Pérez, García-Villanova, Guerra-Hernández, Verardo. Grape Seeds Proanthocyanidins: An Overview of In Vivo Bioactivity in Animal Models. *Nutrients.* 2019;11(10):2435. doi:10.3390/nu11102435
412. Fu K, Chen L, Hu S, Guo Y, Zhang W, Bai Y. Grape seed proanthocyanidins attenuate apoptosis in ischemic stroke. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(2):357-364. doi:10.1007/s13760-019-01111-9
413. Margalef M, Pons Z, Iglesias-Carres L, Arola L, Muguerza B, Arola-Arnal A. Gender-related similarities and differences in the body distribution of grape seed flavanols in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(4):760-772. doi:10.1002/mnfr.201500717
414. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants Redox Signal.* 2013;18(14):1818-1892. doi:10.1089/ars.2012.4581
415. Margalef M, Pons Z, Bravo FI, Muguerza B, Arola-Arnal A. Plasma kinetics and microbial biotransformation of grape seed flavanols in rats. *J Funct Foods.* 2015;12:478-488. doi:10.1016/j.jff.2014.12.007
416. Buschmann D, Kirchner B, Hermann S, et al. Evaluation of serum extracellular vesicle isolation methods for profiling miRNAs by next-generation sequencing. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1481321. doi:10.1080/20013078.2018.1481321
417. Soleti R, Andriantsitohaina R, Martinez MC. Impact of polyphenols on extracellular vesicle levels and effects and their properties as tools for drug delivery for nutrition and health. *Arch Biochem Biophys.* 2018;644:57-63. doi:10.1016/j.abb.2018.03.004
418. Tomás-Barberán FA, Selma M V., Espín JC. Interactions of gut microbiota with

- dietary polyphenols and consequences to human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):471-476. doi:10.1097/MCO.0000000000000314
419. Luan X, Sansanaphongpricha K, Myers I, Chen H, Yuan H, Sun D. Engineering exosomes as refined biological nanoplatfoms for drug delivery. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(6):754-763. doi:10.1038/aps.2017.12
420. Shavandi A, Bekhit AEDA, Saeedi P, Izadifar Z, Bekhit AA, Khademhosseini A. Polyphenol uses in biomaterials engineering. *Biomaterials*. 2018;167:91-106. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.03.018
421. Uekusa Y, Kamihira M, Nakayama T. Dynamic behavior of tea catechins interacting with lipid membranes as determined by NMR spectroscopy. *J Agric Food Chem*. 2007;55(24):9986-9992. doi:10.1021/jf0712402
422. Canfrán-Duque A, Pastor O, Reina M, et al. Curcumin Mitigates the Intracellular Lipid Deposit Induced by Antipsychotics In Vitro. Tanowitz HB, ed. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141829. doi:10.1371/journal.pone.0141829
423. Kim J-S, Kim B, Lee H, et al. Shear stress-induced mitochondrial biogenesis decreases the release of microparticles from endothelial cells. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2015;309(3):H425-H433. doi:10.1152/ajpheart.00438.2014
424. Cheng WC, Lo SC, Tsai KS, et al. Effects of high-dose phytoestrogens on circulating cellular microparticles and coagulation function in postmenopausal women. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(8):710-716. doi:10.1016/j.jfma.2013.11.001
425. Nuotio ML, Pervjakova N, Joensuu A, et al. An epigenome-wide association study of metabolic syndrome and its components. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-77506-z
426. Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: Impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*. 2011;3(4):503-518. doi:10.2217/epi.11.71
427. Preedy V V., Ross Watson R, Vinood P. *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*. Elsevier Inc.; 2011. doi:10.1016/C2009-0-01960-6
428. Pires F, Geraldo VPN, Antunes A, Marletta A, Oliveira ON, Raposo M. On the role of epigallocatechin-3-gallate in protecting phospholipid molecules against UV irradiation. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2019;173:312-319. doi:10.1016/j.colsurfb.2018.09.065

Datos complementarios

11. Datos complementarios

Tabla complementaria 5.1 Análisis de los lncRNA circulantes en exosomas después de un año de consumo de una dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva virgen extra (DM+AOVE)

LncRNA	p-valor	FC	Regulación	LncRNA	p-valor	FC	Regulación
XLOC_010374	0,00000005	1,91	aumentó	G043198	0,017	2,73	aumentó
XLOC_008971	0,00005	-3,82	disminuyó	GSE61474_XLOC_035180	0,017	-2,09	disminuyó
HYALP1	0,00006	1,67	aumentó	G054994	0,017	-2,07	disminuyó
G032954	0,00006	-2,09	disminuyó	AC023347,1	0,017	-1,64	disminuyó
RP1-90G24,10	0,0001	1,42	aumentó	RP11-18F14,4	0,017	-1,86	disminuyó
BC024169	0,0001	-2,51	disminuyó	G017438	0,017	-1,79	disminuyó
XLOC_003805	0,0002	3,47	aumentó	RP11-488L18,8	0,017	-2,61	disminuyó
LOC101928272	0,0002	1,48	aumentó	ITFG3	0,017	2,62	aumentó
G056871	0,0004	-3,45	disminuyó	G085464	0,017	-1,53	disminuyó
G049066	0,0004	-2,14	disminuyó	G028488	0,018	-1,99	disminuyó
G050462	0,0004	-1,71	disminuyó	CTC-429P9,1	0,018	-1,78	disminuyó
G003351	0,0005	3,74	aumentó	RP11-351I24,1	0,018	-1,81	disminuyó
LINC01136	0,0005	-2,47	disminuyó	G006413	0,018	-1,54	disminuyó
XLOC_007602	0,0007	-3,22	disminuyó	G071056	0,018	-1,63	disminuyó
G021713	0,0009	-1,36	disminuyó	G029525	0,018	-1,81	disminuyó
G055948	0,0009	-3,87	disminuyó	XLOC_008698	0,018	-4,04	disminuyó
RP11-544D21,1	0,001	1,50	aumentó	AC104655,3	0,018	-1,29	disminuyó
G051083	0,001	-1,71	disminuyó	M18206	0,018	-1,84	disminuyó
LOC100508046	0,001	2,31	aumentó	XLOC_002628	0,018	-2,25	disminuyó
G073158	0,001	-1,70	disminuyó	PRSS44	0,019	-1,91	disminuyó
RP11-737O24,3	0,001	-1,48	disminuyó	G085090	0,019	7,04	aumentó
G049758	0,001	1,56	aumentó	G027851	0,019	-1,79	disminuyó
G081494	0,001	-1,95	disminuyó	G063522	0,019	-2,08	disminuyó
G017945	0,001	5,19	aumentó	XLOC_005731	0,019	-1,84	disminuyó
CTD-2333K2,1	0,001	4,22	aumentó	G015570	0,019	8,33	aumentó
FRG1BP	0,001	-2,22	disminuyó	G084294	0,019	2,57	aumentó
G035330	0,002	3,75	aumentó	uc,174	0,019	-1,50	disminuyó
LOC100506125	0,002	1,36	aumentó	G049501	0,019	-2,65	disminuyó
G081713	0,002	-2,07	disminuyó	G009401	0,020	-2,38	disminuyó
G028074	0,002	-1,67	disminuyó	G001917	0,020	2,70	aumentó
G087116	0,002	4,04	aumentó	G057544	0,020	-2,03	disminuyó
G087893	0,002	-1,91	disminuyó	G074146	0,020	-2,46	disminuyó
RP11-158A14,1	0,002	-2,30	disminuyó	AX747048	0,021	-2,36	disminuyó
G009603	0,002	-3,25	disminuyó	uc,383	0,021	-2,76	disminuyó
CTD-2410N18,3	0,002	2,48	aumentó	BC069756	0,021	1,19	aumentó
G007184	0,002	-2,39	disminuyó	RP11-671J11,4	0,021	-1,65	disminuyó
FDPSP2	0,002	-1,74	disminuyó	LOC101929420	0,021	-2,31	disminuyó
G050363	0,002	-1,90	disminuyó	PLCG1-AS1	0,021	-1,57	disminuyó

Datos complementarios

G076609	0,002	-2,22	disminuyó	XLOC_l2_007414	0,021	-1,88	disminuyó
G054439	0,002	-3,36	disminuyó	EVX1-AS	0,022	-1,54	disminuyó
G037791	0,003	-2,83	disminuyó	uc,10	0,022	-1,24	disminuyó
EIF2B5-IT1	0,003	-2,53	disminuyó	CTC-281F24,1	0,022	-1,57	disminuyó
RP11-554D14,1	0,003	-4,07	disminuyó	G051317	0,022	-2,23	disminuyó
G005011	0,003	-1,64	disminuyó	AP000438,2	0,022	-3,73	disminuyó
AC023137,2	0,003	-2,74	disminuyó	XLOC_014172	0,022	2,20	augmentó
MYLK-AS1	0,003	1,48	augmentó	AP000946,2	0,023	2,13	augmentó
G042822	0,003	-2,01	disminuyó	RP11-566J3,2	0,023	-2,18	disminuyó
FAM99A	0,003	-1,85	disminuyó	KB-1183D5,14	0,023	-3,09	disminuyó
G043381	0,003	-1,86	disminuyó	CTD-2515A14,1	0,023	2,69	augmentó
G036647	0,003	3,28	augmentó	G088818	0,024	-2,17	disminuyó
XLOC_007401	0,004	-2,93	disminuyó	BC087858	0,024	-3,46	disminuyó
RP11-357C3,3	0,004	2,36	augmentó	XLOC_000447	0,024	-2,17	disminuyó
XLOC_001446	0,004	-1,74	disminuyó	G052625	0,024	-2,16	disminuyó
G051216	0,004	-2,58	disminuyó	GUSBP4	0,024	-2,40	disminuyó
G014231	0,004	-4,96	disminuyó	G029834	0,024	-1,55	disminuyó
G010516	0,004	-1,80	disminuyó	LOC100506747	0,024	-2,95	disminuyó
G044043	0,004	-1,91	disminuyó	C17orf65	0,024	-2,01	disminuyó
G029033	0,004	-2,26	disminuyó	G048330	0,024	-1,69	disminuyó
G080004	0,004	2,34	augmentó	AC099344,3	0,024	-1,56	disminuyó
AK025321	0,005	-2,57	disminuyó	G023036	0,025	-3,74	disminuyó
CTC-276P9,3	0,005	-2,08	disminuyó	G043550	0,025	-3,21	disminuyó
G015586	0,005	-2,01	disminuyó	G084396	0,025	-2,11	disminuyó
PARD3-AS1	0,005	-2,08	disminuyó	RP11-463J17,1	0,025	-2,58	disminuyó
uc,199	0,005	1,85	augmentó	G050039	0,025	-3,49	disminuyó
G077062	0,005	-2,47	disminuyó	RP11-308D13,3	0,026	2,37	augmentó
RP11-775H9,1	0,005	1,63	augmentó	RP11-438C19,1	0,026	-1,99	disminuyó
AC005253,2	0,005	-2,45	disminuyó	AC007405,8	0,026	-1,82	disminuyó
CTD-2240E14,4	0,005	1,30	augmentó	LOC101927055	0,026	1,66	augmentó
LINC00440	0,005	-1,62	disminuyó	BC042366	0,026	-2,17	disminuyó
LINC00354	0,006	-1,57	disminuyó	RP11-707P17,2	0,026	-2,28	disminuyó
DLEU1	0,006	-1,30	disminuyó	G066085	0,027	-2,36	disminuyó
G085357	0,006	5,80	augmentó	XLOC_003142	0,027	-1,76	disminuyó
LINC00477	0,006	-5,21	disminuyó	G056683	0,027	-3,05	disminuyó
G006920	0,006	-1,57	disminuyó	G079160	0,027	2,15	augmentó
G018198	0,006	-2,04	disminuyó	RP11-408N14,1	0,027	3,59	augmentó
G027957	0,006	-2,27	disminuyó	uc,304	0,027	-2,20	disminuyó
G005600	0,006	-2,09	disminuyó	G040802	0,027	-1,36	disminuyó
AC019064,1	0,006	2,46	augmentó	G024669	0,027	-3,19	disminuyó
G053638	0,006	1,86	augmentó	G082039	0,028	-2,53	disminuyó
LOC101927410	0,006	2,99	augmentó	G025350	0,028	-2,31	disminuyó
APITD1-CORT	0,007	-2,21	disminuyó	G078906	0,028	-1,92	disminuyó
RP13-884E18,4	0,007	-3,15	disminuyó	XLOC_011747	0,028	-1,79	disminuyó
G062515	0,007	1,65	augmentó	G073912	0,028	-2,77	disminuyó
G045522	0,007	-1,63	disminuyó	LINC01588	0,028	2,10	augmentó

Datos complementarios

G042692	0,007	-1,60	disminuyó	G029604	0,028	5,93	aumentó
G090345	0,007	-2,14	disminuyó	G022761	0,028	-1,58	disminuyó
RP11-259N19,1	0,007	6,66	aumentó	ZRANB2-AS2	0,029	6,14	aumentó
UBE2E2-AS1	0,007	-2,52	disminuyó	CTC-286N12,1	0,029	-2,05	disminuyó
G035357	0,007	-1,89	disminuyó	G088207	0,029	-3,17	disminuyó
G038694	0,007	-2,24	disminuyó	G016471	0,029	-1,97	disminuyó
RP11-126O1,2	0,007	-1,97	disminuyó	LINC00570	0,029	-2,25	disminuyó
G069575	0,007	1,72	aumentó	G001890	0,029	-2,94	disminuyó
LINC01043	0,007	-2,52	disminuyó	G021072	0,030	-1,82	disminuyó
RP11-680F8,4	0,007	7,12	aumentó	LOC101928227	0,030	-1,76	disminuyó
G057761	0,007	-2,21	disminuyó	LOC400958	0,030	-1,80	disminuyó
G065046	0,008	4,24	aumentó	NADK2-AS1	0,030	1,73	aumentó
XLOC_000535	0,008	-2,25	disminuyó	PRKXP1	0,030	-1,70	disminuyó
G020169	0,008	-2,46	disminuyó	LOC100507642	0,030	-2,38	disminuyó
G075756	0,008	2,92	aumentó	G064248	0,031	-2,08	disminuyó
GSE61474_XLOC_018226	0,008	-3,50	disminuyó	G088702	0,031	-2,38	disminuyó
XLOC_006091	0,008	-1,76	disminuyó	LINC00410	0,031	-1,54	disminuyó
G008960	0,008	1,56	aumentó	G014601	0,031	-1,76	disminuyó
GTF3C2-AS1	0,008	-1,79	disminuyó	XLOC_006661	0,031	-1,86	disminuyó
G069583	0,009	2,58	aumentó	RP11-657O9,1	0,031	-1,49	disminuyó
RP11-567J20,3	0,009	1,90	aumentó	LINC00637	0,031	-3,96	disminuyó
AK000798	0,009	3,03	aumentó	XLOC_008765	0,031	-1,62	disminuyó
XLOC_000352	0,009	-2,18	disminuyó	FAM231D	0,032	-1,89	disminuyó
G004344	0,009	-2,82	disminuyó	AC012457,2	0,032	-2,05	disminuyó
G001657	0,009	-1,98	disminuyó	G047483	0,032	2,65	aumentó
XLOC_I2_003889	0,009	-2,15	disminuyó	XLOC_009891	0,032	-2,70	disminuyó
TREML5P	0,009	2,09	aumentó	CCAT2	0,032	-1,88	disminuyó
G000196	0,01	-2,53	disminuyó	XLOC_004153	0,032	-1,85	disminuyó
G064919	0,010	-1,86	disminuyó	PPP4R1-AS1	0,032	3,48	aumentó
G018888	0,010	3,43	aumentó	XLOC_005681	0,032	-1,79	disminuyó
AC022154,7	0,010	-1,52	disminuyó	G050407	0,032	-2,09	disminuyó
RP11-94B19,1	0,010	-2,35	disminuyó	XLOC_006183	0,032	-2,40	disminuyó
uc,462	0,010	3,49	aumentó	RCAN3AS	0,032	-1,96	disminuyó
MFI2-AS1	0,010	-2,09	disminuyó	PCBP1-AS1	0,032	-2,43	disminuyó
RP11-973F15,2	0,010	-1,60	disminuyó	DLGAP2-AS1	0,032	2,30	aumentó
G044247	0,010	2,32	aumentó	G022690	0,032	1,50	aumentó
G013583	0,010	4,23	aumentó	FAM95C	0,033	-2,16	disminuyó
RP1-104O17,3	0,010	-2,14	disminuyó	RP11-708B6,2	0,033	-1,32	disminuyó
G073650	0,010	-1,45	disminuyó	G063567	0,033	-1,76	disminuyó
LGALS8-AS1	0,010	-1,76	disminuyó	G075285	0,034	-2,10	disminuyó
LINC01488	0,010	2,43	aumentó	RP11-167P22,3	0,034	-1,55	disminuyó
SLC16A1-AS1	0,010	3,87	aumentó	uc,393	0,034	3,25	aumentó
AC002551,1	0,010	-1,89	disminuyó	RP1-17K7,3	0,034	-2,19	disminuyó
G072060	0,011	-1,93	disminuyó	G007801	0,034	-2,03	disminuyó
RP11-563N4,1	0,011	-1,33	disminuyó	TOLLIP-AS1	0,034	-1,95	disminuyó
G017550	0,011	-1,94	disminuyó	RP11-202I11,2	0,034	2,89	aumentó

Datos complementarios

G032752	0,011	-2,31	disminuyó	LINC01317	0,034	-1,94	disminuyó
G030707	0,011	-3,52	disminuyó	GSE61474_XLOC_058093	0,034	-2,48	disminuyó
LOC400867	0,011	2,50	aumentó	RP11-1029J19,5	0,034	-1,81	disminuyó
SEMA6A-AS1	0,011	-2,16	disminuyó	CTD-2316B1,2	0,034	-3,18	disminuyó
G062079	0,011	-2,51	disminuyó	G047539	0,034	-1,71	disminuyó
G062834	0,011	-1,72	disminuyó	AC104135,2	0,035	-2,50	disminuyó
G058894	0,011	-1,74	disminuyó	G003277	0,035	-2,06	disminuyó
G040500	0,011	1,21	aumentó	XLOC_003397	0,035	-2,66	disminuyó
G044762	0,011	-2,83	disminuyó	HRAT92	0,035	3,96	aumentó
G077061	0,011	-2,43	disminuyó	G061710	0,036	-2,40	disminuyó
CTD-2619J13,19	0,011	-2,54	disminuyó	uc,33	0,036	-2,72	disminuyó
GATA6-AS1	0,012	3,14	aumentó	UGDH-AS1	0,036	-2,00	disminuyó
RP11-351C8,1	0,012	-1,91	disminuyó	G042251	0,036	-3,34	disminuyó
G008900	0,012	-1,89	disminuyó	AC005062,2	0,037	-2,62	disminuyó
G048198	0,012	-2,21	disminuyó	G019638	0,037	-1,33	disminuyó
G048824	0,012	-2,08	disminuyó	XLOC_012456	0,037	-2,19	disminuyó
G016494	0,012	-2,51	disminuyó	TMED10P1	0,037	-1,77	disminuyó
RP11-244K5,8	0,012	-1,96	disminuyó	G054798	0,037	-2,51	disminuyó
XLOC_011899	0,012	-2,06	disminuyó	LOC100128233	0,037	-1,97	disminuyó
G084116	0,012	-1,80	disminuyó	G058176	0,037	-2,69	disminuyó
G081957	0,012	-1,72	disminuyó	CTD-2525I3,5	0,038	1,67	aumentó
SMCR2	0,012	-1,84	disminuyó	RP11-75C10,7	0,038	4,99	aumentó
RP11-467L24,1	0,012	-2,39	disminuyó	CTB-31O20,4	0,038	-2,02	disminuyó
BC034578	0,012	-2,81	disminuyó	CTD-2161F6,2	0,039	3,75	aumentó
XLOC_010367	0,012	-2,26	disminuyó	G025225	0,039	-1,80	disminuyó
G063941	0,012	-1,68	disminuyó	G022029	0,040	5,97	aumentó
XLOC_012590	0,013	2,65	aumentó	RP11-449D8,2	0,040	2,79	aumentó
LINC00683	0,013	-1,90	disminuyó	LINC01252	0,040	-1,77	disminuyó
XLOC_006469	0,013	-2,16	disminuyó	G072172	0,040	-3,57	disminuyó
uc,91	0,013	1,81	aumentó	LOC101927815	0,040	-1,57	disminuyó
BC064148	0,013	-1,89	disminuyó	RP11-603J24,14	0,041	8,34	aumentó
G018378	0,013	-2,56	disminuyó	G062762	0,041	-2,07	disminuyó
CTD-2620I22,3	0,013	-1,47	disminuyó	G037416	0,042	-3,35	disminuyó
RP11-989E6,8	0,013	1,56	aumentó	AP001065,15	0,042	-1,95	disminuyó
G078627	0,013	-2,37	disminuyó	FAM25D	0,042	2,75	aumentó
G024680	0,014	2,12	aumentó	G009812	0,042	2,15	aumentó
C3P1	0,014	-1,69	disminuyó	RP5-1039K5,13	0,042	-1,69	disminuyó
RP11-372M18,2	0,014	-2,24	disminuyó	RP11-307L14,1	0,042	1,84	aumentó
XLOC_007012	0,014	-1,83	disminuyó	XLOC_009229	0,042	-1,91	disminuyó
MRV11-AS1	0,014	-2,25	disminuyó	RP11-44L9,3	0,042	1,58	aumentó
G048362	0,014	-1,56	disminuyó	LL22NC03-102D1,18	0,042	3,49	aumentó
SLC25A30-AS1	0,014	-1,49	disminuyó	G079121	0,043	-3,13	disminuyó
RP11-672L10,1	0,014	-2,80	disminuyó	RP11-495K9,9	0,043	1,75	aumentó
G027173	0,015	-1,80	disminuyó	ADAMTS9-AS2	0,043	-1,87	disminuyó
G077402	0,015	1,97	aumentó	FAM86FP	0,043	5,26	aumentó
RP11-958F21,3	0,015	-2,55	disminuyó	CTD-2639E6,4	0,043	2,03	aumentó

Datos complementarios

G018295	0,015	-2,31	disminuyó	XLOC_007323	0,044	2,43	aumentó
APOA1-AS	0,015	-2,44	disminuyó	G016428	0,044	-2,14	disminuyó
G019028	0,015	-1,45	disminuyó	LINC01136	0,044	-1,89	disminuyó
G074732	0,015	-1,93	disminuyó	RP4-665J23,1	0,044	-2,73	disminuyó
RP1-37N7,1	0,015	-2,06	disminuyó	G073759	0,044	-1,87	disminuyó
BC101937	0,015	-1,85	disminuyó	XLOC_010234	0,045	2,61	aumentó
G059209	0,015	-3,66	disminuyó	G072968	0,045	-1,57	disminuyó
G053657	0,015	-2,06	disminuyó	RP11-366H4,1	0,045	-3,38	disminuyó
G083753	0,015	-2,55	disminuyó	XLOC_007340	0,045	-1,72	disminuyó
LINC01430	0,015	2,59	aumentó	G075886	0,046	1,60	aumentó
CTC-338M12,5	0,016	2,51	aumentó	XLOC_l2_007270	0,046	-1,84	disminuyó
DQ592269	0,016	4,40	aumentó	G064153	0,047	-2,66	disminuyó
LOC400706	0,016	-1,77	disminuyó	ZNF582-AS1	0,047	-1,81	disminuyó
G046619	0,016	-2,03	disminuyó	XLOC_010601	0,048	-1,90	disminuyó
RP11-281J9,2	0,016	-3,03	disminuyó	XLOC_008481	0,048	-1,84	disminuyó
G070144	0,016	-2,21	disminuyó	RP11-881M11,4	0,048	-1,75	disminuyó
RP11-1023L17,1	0,016	-1,42	disminuyó	LOC285819	0,049	-1,74	disminuyó
G044336	0,016	-2,08	disminuyó	G078316	0,049	-1,84	disminuyó
AC091199,1	0,016	-1,91	disminuyó	G047211	0,050	2,55	aumentó
G083480	0,016	-2,32	disminuyó	RPL23AP7	0,050	-1,84	disminuyó
RP4-568F9,3	0,017	-2,46	disminuyó	G072367	0,050	-2,45	disminuyó

Tabla complementaria 5.2 Análisis de los lncRNA circulantes en exosomas después de un año de consumo de una dieta mediterránea enriquecida en frutos secos (DM+FS)

LncRNA	p-valor	FC	Regulación	LncRNA	p-valor	FC	Regulación
G045689	0,000002	1,55	aumentó	G073440	0,02	-1,76	disminuyó
G037710	0,000009	1,72	aumentó	G023640	0,02	-2,08	disminuyó
XLOC_008971	0,00005	-3,53	disminuyó	G004343	0,02	1,79	aumentó
G032954	0,00006	-1,34	disminuyó	G046619	0,02	-1,87	disminuyó
RP1-90G24,10	0,0001	2,52	aumentó	G043644	0,02	1,36	aumentó
BC024169	0,0001	-1,67	disminuyó	G070144	0,02	-2,45	disminuyó
AK307207	0,0001	1,38	aumentó	RP11-1023L17	0,02	-1,42	disminuyó
RP11-82O19,1	0,0002	1,77	aumentó	G010269	0,02	-2,64	disminuyó
LOC101928272	0,0002	3,03	aumentó	XLOC_014393	0,02	-2,69	disminuyó
AC064871,3	0,0002	1,33	aumentó	G044336	0,02	-2,05	disminuyó
G038599	0,0003	2,20	aumentó	AC091199,1	0,02	-1,81	disminuyó
G056871	0,0004	-3,68	disminuyó	G011939	0,02	-2,44	disminuyó
G049066	0,0004	-1,97	disminuyó	AK308439	0,02	-2,29	disminuyó
G050462	0,0004	-2,05	disminuyó	C7orf55	0,02	-2,04	disminuyó
G003351	0,0005	4,59	aumentó	AC023347,1	0,02	-1,69	disminuyó
C21orf89	0,0005	2,41	aumentó	G050362	0,02	4,37	aumentó
LINC01136	0,0005	-2,48	disminuyó	HM358976	0,02	-1,76	disminuyó
G060912	0,0006	1,93	aumentó	G045450	0,02	-2,65	disminuyó
XLOC_007602	0,0007	-3,11	disminuyó	G017438	0,02	-1,66	disminuyó
G021713	0,0009	1,35	aumentó	G004459	0,02	-1,90	disminuyó
G008425	0,0009	3,56	aumentó	ITFG3	0,02	2,38	aumentó
G055948	0,0009	-2,61	disminuyó	G085464	0,02	-1,63	disminuyó
G072795	0,0009	2,61	aumentó	XLOC_009483	0,02	1,55	aumentó
CTD-2535I10,1	0,001	1,91	aumentó	CTC-429P9,1	0,02	-1,65	disminuyó
G051083	0,001	-2,02	disminuyó	G006413	0,02	-1,50	disminuyó
AC005616,2	0,001	-2,19	disminuyó	G050115	0,02	1,52	aumentó
G073158	0,001	-1,66	disminuyó	XXyac-YM21GA2,6	0,02	-2,17	disminuyó
RP11-737O24,3	0,001	-1,70	disminuyó	G082443	0,02	-2,29	disminuyó
G065791	0,001	1,54	aumentó	AC104655,3	0,02	-1,29	disminuyó
G038439	0,001	1,43	aumentó	M18206	0,02	-1,82	disminuyó
G081494	0,001	-2,30	disminuyó	XLOC_002628	0,02	-2,33	disminuyó
G077804	0,001	3,22	aumentó	AC098872,3	0,02	1,32	aumentó
RP11-2N1,2	0,001	-1,33	disminuyó	RP11-480A16,1	0,02	-2,68	disminuyó
G074401	0,001	1,41	aumentó	G026686	0,02	1,66	aumentó
RP11-776A13,1	0,001	1,61	aumentó	G079187	0,02	-1,81	disminuyó
FRG1BP	0,001	-2,40	disminuyó	G027851	0,02	-1,68	disminuyó
LOC100506125	0,002	1,79	aumentó	G073742	0,02	-2,32	disminuyó
G081713	0,002	-1,88	disminuyó	XLOC_011082	0,02	-1,86	disminuyó
G003798	0,002	1,76	aumentó	XLOC_012366	0,02	-2,01	disminuyó
CTD-2272D18	0,002	-2,19	disminuyó	LINC01502	0,02	-1,77	disminuyó
G028074	0,002	1,67	aumentó	G000991	0,02	2,69	aumentó
LOC101929595	0,002	1,70	aumentó	G028972	0,02	2,13	aumentó

Datos complementarios

RP11-362J17,1	0,002	2,85	aumentó	uc,174	0,02	-1,55	disminuyó
G087893	0,002	-2,02	disminuyó	G060979	0,02	4,57	aumentó
G007184	0,002	-1,63	disminuyó	NOX5	0,02	-1,90	disminuyó
FDPSP2	0,002	-2,04	disminuyó	XLOC_008665	0,02	-1,66	disminuyó
G050363	0,002	-2,69	disminuyó	FLJ37201	0,02	-1,59	disminuyó
G076609	0,002	-1,94	disminuyó	AC008154,5	0,02	-1,79	disminuyó
G054439	0,002	-3,34	disminuyó	G016313	0,02	-1,75	disminuyó
AK056485	0,002	2,48	aumentó	AF186192,6	0,02	2,03	aumentó
G062532	0,003	1,46	aumentó	G085240	0,02	-2,43	disminuyó
EIF2B5-IT1	0,003	-2,08	disminuyó	G057544	0,02	-2,10	disminuyó
RP11-554D14,1	0,003	-3,09	disminuyó	G005089	0,02	-1,69	disminuyó
RP11-461K13,1	0,003	3,22	aumentó	G074146	0,02	-2,51	disminuyó
G005011	0,003	-1,60	disminuyó	G056380	0,02	2,01	aumentó
XXyac-YM21GA2,3	0,003	2,53	aumentó	RP1-257I9,2	0,02	1,43	aumentó
G066712	0,003	2,18	aumentó	G071509	0,02	1,81	aumentó
XLOC_012740	0,003	1,84	aumentó	G051320	0,02	-1,41	disminuyó
G016862	0,003	1,86	aumentó	G000530	0,02	-2,13	disminuyó
FAM99A	0,003	-1,93	disminuyó	RP11-338I21,1	0,02	-2,55	disminuyó
G043381	0,003	-2,22	disminuyó	G003696	0,02	-2,30	disminuyó
G011458	0,003	-1,90	disminuyó	BC069756	0,02	1,20	aumentó
RP1-224A6,9	0,003	-2,44	disminuyó	G074245	0,02	-1,43	disminuyó
G072986	0,003	2,81	aumentó	G023256	0,02	-2,42	disminuyó
XLOC_007401	0,004	-3,53	disminuyó	LOC101929420	0,02	-2,19	disminuyó
RP11-357C3,3	0,004	2,25	aumentó	PLCG1-AS1	0,02	-1,55	disminuyó
XLOC_001446	0,004	-1,68	disminuyó	G005051	0,02	-2,06	disminuyó
G051216	0,004	-3,03	disminuyó	G043511	0,02	-1,83	disminuyó
G048607	0,004	1,84	aumentó	SRGAP3-AS4	0,02	3,21	aumentó
G028065	0,004	-2,05	disminuyó	G050908	0,02	-1,99	disminuyó
G010516	0,004	-1,54	disminuyó	RP1-170O19,21	0,02	2,13	aumentó
G016623	0,004	2,15	aumentó	CTC-281F24,1	0,02	-1,58	disminuyó
AK025321	0,005	-2,21	disminuyó	G051210	0,02	1,73	aumentó
G011887	0,005	-1,97	disminuyó	LINC01605	0,02	2,52	aumentó
G015586	0,005	-1,84	disminuyó	G044337	0,02	-1,53	disminuyó
PAR3-AS1	0,005	-1,95	disminuyó	PAX8-AS1	0,02	-2,12	disminuyó
AC002511,1	0,005	2,64	aumentó	G082870	0,02	-2,09	disminuyó
G077062	0,005	-2,25	disminuyó	THAP7-AS1	0,02	-2,16	disminuyó
LINC00440	0,005	-2,00	disminuyó	RP11-566J3,2	0,02	-2,25	disminuyó
LOC101927694	0,005	2,17	aumentó	RP11-347C12,10	0,02	2,17	aumentó
RP11-16B9,1	0,005	-2,09	disminuyó	KB-1183D5,14	0,02	-3,21	disminuyó
LINC00354	0,006	-1,78	disminuyó	STT3A-AS1	0,02	-2,42	disminuyó
G006040	0,006	1,88	aumentó	G028990	0,02	-1,95	disminuyó
RP11-497D6,3	0,006	1,93	aumentó	G011128	0,02	-1,76	disminuyó
LOC101928837	0,006	2,68	aumentó	DICER1-AS1	0,02	-1,67	disminuyó
RP11-1260E13,2	0,006	1,77	aumentó	XLOC_007596	0,02	-2,73	disminuyó
LINC00477	0,006	-2,91	disminuyó	G075507	0,02	-2,32	disminuyó
XLOC_011978	0,006	1,94	aumentó	XXyac-YX65C7_A,2	0,02	2,21	aumentó

Datos complementarios

FLJ33534	0,006	-1,83	disminuyó	EMBP1	0,02	1,61	aumentó
G006920	0,006	-1,71	disminuyó	G045280	0,02	-1,81	disminuyó
AC000370,2	0,006	2,30	aumentó	G075497	0,02	-1,74	disminuyó
G043089	0,006	1,78	aumentó	XLOC_011204	0,02	-2,67	disminuyó
CTC-535M15,2	0,006	-2,63	disminuyó	G076358	0,02	-2,36	disminuyó
G005600	0,006	-2,40	disminuyó	CTD-2562J17,4	0,02	-3,20	disminuyó
CTD-2526M8,3	0,006	1,35	aumentó	HM13-AS1	0,02	-1,83	disminuyó
AC019064,1	0,006	2,48	aumentó	G041732	0,02	-2,49	disminuyó
RP11-769O8,2	0,007	4,07	aumentó	G010835	0,02	-2,42	disminuyó
RP5-1006K12,1	0,007	1,65	aumentó	AC099344,3	0,02	-1,56	disminuyó
G073412	0,007	3,80	aumentó	IGF2-AS	0,02	-1,89	disminuyó
APITD1-CORT	0,007	-2,01	disminuyó	AK129935	0,02	2,46	aumentó
G018780	0,007	-1,78	disminuyó	AC104532,3	0,02	-2,26	disminuyó
RP11-13J10,1	0,007	2,67	aumentó	G063462	0,02	-1,99	disminuyó
GSE61474_XLOC_039109	0,007	3,81	aumentó	RP5-963E22,4	0,02	1,53	aumentó
RP13-884E18,4	0,007	-2,44	disminuyó	XLOC_000266	0,02	-2,00	disminuyó
G062515	0,007	1,64	aumentó	G022479	0,03	-1,95	disminuyó
G045522	0,007	-1,95	disminuyó	G048432	0,03	-1,93	disminuyó
G042692	0,007	-1,62	disminuyó	G066647	0,03	1,65	aumentó
GSE61474_XLOC_060899	0,007	-3,43	disminuyó	GRK5-IT1	0,03	-1,78	disminuyó
G013334	0,007	1,51	aumentó	AC021224,1	0,03	-1,48	disminuyó
XLOC_003026	0,007	2,08	aumentó	RP1-151F17,2	0,03	2,02	aumentó
AP000344,3	0,007	3,42	aumentó	SCHLAP1	0,03	-1,68	disminuyó
G090345	0,007	-2,08	disminuyó	G030134	0,03	2,34	aumentó
UBE2E2-AS1	0,007	-2,58	disminuyó	G064274	0,03	-1,91	disminuyó
G035357	0,007	-2,07	disminuyó	XLOC_010321	0,03	-2,18	disminuyó
G038694	0,007	-2,79	disminuyó	G008793	0,03	-1,96	disminuyó
RP11-126O1,2	0,007	-2,23	disminuyó	ARSD-AS1	0,03	-1,55	disminuyó
G058164	0,007	2,85	aumentó	G033348	0,03	-2,13	disminuyó
uc,26	0,007	1,45	aumentó	G045007	0,03	-1,24	disminuyó
G005927	0,008	1,88	aumentó	LOC100507406	0,03	2,30	aumentó
XLOC_003884	0,008	2,40	aumentó	LINC01018	0,03	-2,08	disminuyó
XLOC_006831	0,008	2,02	aumentó	LOC102724094	0,03	-1,77	disminuyó
CEBPA-AS1	0,008	1,59	aumentó	G036101	0,03	-1,96	disminuyó
G070826	0,008	-2,06	disminuyó	G000765	0,03	1,64	aumentó
G021284	0,008	3,00	aumentó	G005031	0,03	2,83	aumentó
G037783	0,008	2,77	aumentó	G019943	0,03	-2,04	disminuyó
XLOC_006091	0,008	-2,00	disminuyó	RP11-4618,3	0,03	-3,03	disminuyó
GTF3C2-AS1	0,008	-1,80	disminuyó	PLCE1-AS2	0,03	-2,15	disminuyó
RP11-461L13,3	0,008	2,28	aumentó	XLOC_006932	0,03	-2,74	disminuyó
RP11-673P17,2	0,008	-1,92	disminuyó	LINC00700	0,03	1,89	aumentó
RP11-567J20,3	0,009	2,45	aumentó	G029264	0,03	-1,82	disminuyó
G048643	0,009	1,92	aumentó	G030998	0,03	-2,32	disminuyó
G064266	0,009	-1,49	disminuyó	XLOC_001465	0,03	-1,69	disminuyó
uc,436	0,009	2,20	aumentó	G065072	0,03	5,25	aumentó
G075420	0,009	1,80	aumentó	XLOC_002462	0,03	-2,21	disminuyó

Datos complementarios

RP11-534L6,2	0,009	1,78	aumentó	G074202	0,03	-2,44	disminuyó
G020271	0,009	2,82	aumentó	G035757	0,03	-1,71	disminuyó
G004344	0,009	-2,37	disminuyó	LINC01531	0,03	2,46	aumentó
LOC100500773	0,009	2,06	aumentó	G059798	0,03	3,37	aumentó
G029776	0,009	1,71	aumentó	G077944	0,03	2,06	aumentó
G001657	0,009	-2,00	disminuyó	uc,208	0,03	1,35	aumentó
AK057332	0,009	2,08	aumentó	G020767	0,03	-2,36	disminuyó
XLOC_12_003889	0,009	-2,25	disminuyó	DQ573101	0,03	-4,30	disminuyó
G077025	0,009	-2,86	disminuyó	AC009878,2	0,03	1,49	aumentó
G065846	0,009	2,40	aumentó	LOC101929172	0,03	-2,15	disminuyó
ENO1-AS1	0,009	3,91	aumentó	TPRG1-AS2	0,03	-1,75	disminuyó
AC060834,3	0,009	1,76	aumentó	G042952	0,03	-2,77	disminuyó
G047881	0,009	1,58	aumentó	LOC101927686	0,03	-3,09	disminuyó
G064919	0,010	-2,10	disminuyó	RP11-80F22,14	0,03	1,85	aumentó
RP11-94B19,1	0,010	-1,87	disminuyó	G059906	0,03	-1,75	disminuyó
RP11-973F15,2	0,01	-1,51	disminuyó	AC091633,3	0,03	-2,05	disminuyó
G083541	0,01	2,20	aumentó	G043482	0,03	-2,31	disminuyó
RP1-104O17,3	0,01	-2,28	disminuyó	RP11-379J13,2	0,03	-2,37	disminuyó
RP11-295G24,5	0,01	2,36	aumentó	G083547	0,03	-1,80	disminuyó
G084212	0,01	1,55	aumentó	mir-29b-2	0,03	-1,52	disminuyó
G055386	0,01	-3,13	disminuyó	G034552	0,03	-1,86	disminuyó
LMO7-AS1	0,01	2,27	aumentó	RP11-337N6,2	0,03	-2,00	disminuyó
AC108025,2	0,01	-2,01	disminuyó	G054190	0,03	1,67	aumentó
AC002551,1	0,01	-1,67	disminuyó	G010782	0,03	-2,72	disminuyó
G071004	0,01	2,38	aumentó	AP000439,1	0,03	2,66	aumentó
G012314	0,01	1,21	aumentó	G049114	0,03	-1,71	disminuyó
MCM3AP-AS1	0,01	2,57	aumentó	LOC101928886	0,03	-1,60	disminuyó
G085581	0,01	2,09	aumentó	G083965	0,03	-2,07	disminuyó
RP11-563N4,1	0,01	-1,39	disminuyó	CCAT1	0,03	-2,29	disminuyó
G001611	0,01	2,76	aumentó	G059114	0,03	-1,97	disminuyó
RP11-567O16,1	0,01	1,58	aumentó	TXNDC12	0,03	-2,37	disminuyó
G032752	0,01	-2,35	disminuyó	RP11-281O15,4	0,03	-2,10	disminuyó
G016261	0,01	1,65	aumentó	PRKY	0,03	-1,64	disminuyó
G037383	0,01	-2,67	disminuyó	RP11-1006G14,2	0,03	-2,00	disminuyó
SEMA6A-AS1	0,01	-2,11	disminuyó	RP11-54O7,18	0,03	1,86	aumentó
G062079	0,01	-2,78	disminuyó	RP11-69E9,1	0,03	-2,04	disminuyó
G069598	0,01	1,60	aumentó	G064043	0,03	-1,78	disminuyó
G039342	0,01	-2,21	disminuyó	AP001630,5	0,03	2,11	aumentó
G063983	0,01	2,03	aumentó	XLOC_004283	0,03	-2,06	disminuyó
G029636	0,01	1,37	aumentó	RP11-783K16,14	0,03	2,16	aumentó
G040500	0,01	1,17	aumentó	DSG1-AS1	0,03	-1,82	disminuyó
G044762	0,01	-3,09	disminuyó	RP11-510D21,1	0,03	1,65	aumentó
G056235	0,01	1,81	aumentó	XLOC_005753	0,03	-1,81	disminuyó
CTD-2619J13,19	0,01	-2,50	disminuyó	AK021432	0,03	-1,83	disminuyó
G012404	0,01	3,18	aumentó	G074385	0,03	1,74	aumentó
G038005	0,01	-1,72	disminuyó	G019832	0,03	-2,32	disminuyó

Datos complementarios

LINC00371	0,01	1,83	aumentó	RP11-497G19,3	0,03	-1,87	disminuyó
G016494	0,01	-2,56	disminuyó	LOC644145	0,03	-1,94	disminuyó
XLOC_011899	0,01	-2,06	disminuyó	TMEM51-AS1	0,03	1,54	aumentó
G084116	0,01	-2,13	disminuyó	G044940	0,03	-2,09	disminuyó
G081957	0,01	-1,79	disminuyó	G075363	0,04	1,62	aumentó
G053585	0,01	1,93	aumentó	G065647	0,04	3,59	aumentó
LRRC37BP1	0,01	-1,49	disminuyó	G064253	0,04	2,45	aumentó
AP001610,5	0,01	3,01	aumentó	GSE61474_XLOC_032888	0,04	3,33	aumentó
XLOC_010367	0,01	-2,06	disminuyó	XLOC_010373	0,04	-1,44	disminuyó
RP11-188P17,2	0,01	-1,64	disminuyó	PITPNA-AS1	0,04	-1,14	disminuyó
G063941	0,01	-1,71	disminuyó	RP5-837J1,4	0,04	1,72	aumentó
RP11-15L13,4	0,01	1,59	aumentó	G073047	0,04	-2,08	disminuyó
RP11-723O4,9	0,01	1,73	aumentó	G027026	0,04	-1,86	disminuyó
PRR36	0,01	2,39	aumentó	uc,2	0,04	2,06	aumentó
G046405	0,01	2,85	aumentó	uc,48	0,04	2,17	aumentó
HULC	0,01	-2,55	disminuyó	G011354	0,04	4,92	aumentó
FZD10-AS1	0,01	2,29	aumentó	G043661	0,04	-2,46	disminuyó
G054162	0,01	-1,84	disminuyó	G074677	0,04	-3,18	disminuyó
XLOC_010028	0,01	-2,03	disminuyó	G016212	0,04	2,87	aumentó
G082135	0,01	-1,67	disminuyó	G049057	0,04	-1,83	disminuyó
G026656	0,01	3,54	aumentó	RP4-789D17,5	0,04	-2,01	disminuyó
G018378	0,01	-2,62	disminuyó	LOC100505635	0,04	1,70	aumentó
GS1-24F4,2	0,01	1,43	aumentó	G075326	0,04	3,26	aumentó
CTD-2620I22,3	0,01	-1,61	disminuyó	CTD-2105E13,13	0,04	2,30	aumentó
RP11-989E6,8	0,01	1,65	aumentó	G018629	0,04	-2,31	disminuyó
G014340	0,01	3,06	aumentó	RP11-398C13,6	0,04	-2,59	disminuyó
G043160	0,01	1,47	aumentó	HEIH	0,04	-1,41	disminuyó
G015297	0,01	-2,47	disminuyó	XLOC_001217	0,04	-2,11	disminuyó
XLOC_007012	0,01	-1,94	disminuyó	RP11-343J18,2	0,04	-2,40	disminuyó
GSE61474_XLOC_017268	0,01	-1,63	disminuyó	G068875	0,04	-1,72	disminuyó
LOC101928661	0,01	-2,35	disminuyó	G045476	0,04	-2,25	disminuyó
RNF217-AS1	0,01	2,31	aumentó	DQ575348	0,04	1,96	aumentó
LINC01088	0,01	-2,37	disminuyó	G005866	0,04	-2,99	disminuyó
G074087	0,01	-2,31	disminuyó	XLOC_009118	0,04	-1,62	disminuyó
MRVII-AS1	0,01	-2,16	disminuyó	RP11-767C1,1	0,04	1,98	aumentó
RP11-135A1,2	0,01	2,79	aumentó	GSE61474_XLOC_044155	0,04	3,81	aumentó
G048362	0,01	-1,64	disminuyó	AC002451,3	0,04	-2,47	disminuyó
G089194	0,01	1,43	aumentó	G050357	0,04	-2,09	disminuyó
G025599	0,01	1,54	aumentó	XLOC_008991	0,04	-2,06	disminuyó
SLC25A30-AS1	0,01	-1,50	disminuyó	G050805	0,04	1,22	aumentó
RP11-672L10,1	0,01	-2,38	disminuyó	RP11-64C1,1	0,04	1,58	aumentó
G027173	0,01	-1,73	disminuyó	G070104	0,04	-2,58	disminuyó
GSE61474_XLOC_065362	0,01	2,68	aumentó	G055248	0,04	-1,50	disminuyó
RP11-958F21,3	0,01	-2,70	disminuyó	XXYLT1-AS2	0,04	-2,05	disminuyó
APOA1-AS	0,01	-2,24	disminuyó	APOC1P1	0,04	-1,71	disminuyó
G019028	0,01	-1,56	disminuyó	G006431	0,04	-2,46	disminuyó

Datos complementarios

G010640	0,01	2,93	aumentó	CIDEC	0,04	-1,72	disminuyó
CCHE1	0,01	-1,85	disminuyó	LINC00641	0,04	3,98	aumentó
RP1-155D22,1	0,01	2,29	aumentó	RP11-20I20,2	0,04	-1,59	disminuyó
G074732	0,01	-1,77	disminuyó	RP11-231C18,2	0,04	-1,75	disminuyó
BC101937	0,01	-1,98	disminuyó	OVCH1-AS1	0,04	-2,36	disminuyó
CTC-548H10,2	0,02	2,40	aumentó	FAS-AS1	0,04	-1,76	disminuyó
G056980	0,02	1,74	aumentó	LINC00548	0,04	1,90	aumentó
G083753	0,02	-2,41	disminuyó	G008308	0,05	3,24	aumentó
G071973	0,02	2,08	aumentó	RP11-473I1,6	0,05	-2,21	disminuyó
AX748239	0,02	1,96	aumentó	LA16c-361A3,3	0,05	-2,27	disminuyó
RN7SKP172	0,02	1,80	aumentó	uc,212	0,05	-2,13	disminuyó
MGC45922	0,02	2,22	aumentó	XLOC_001643	0,05	2,27	aumentó
AC068538,4	0,02	1,61	aumentó	G016402	0,05	3,08	aumentó
LOC400706	0,02	-1,80	disminuyó	G011970	0,05	2,62	aumentó

Tabla complementaria 5.3 Análisis de los mRNAs circulantes en exosomas después de un año de consumo de una dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva virgen extra (DM+AOVE)

mRNA	p-valor	FC	Regulación	mRNA	p-valor	FC	Regulación
AADAC	0,00001	1,98	aumentó	CLEC18B	0,019	-3,51	disminuyó
CFAP70	0,00005	1,91	aumentó	OR56A1	0,019	-2,25	disminuyó
C1orf56	0,00005	-3,05	disminuyó	CHID1	0,020	-2,37	disminuyó
DDB2	0,00007	-1,88	disminuyó	CLDN12	0,020	-2,03	disminuyó
GYPE	0,00008	4,12	aumentó	OR10J5	0,020	-2,36	disminuyó
SF3A3	0,0002	-1,67	disminuyó	GOLGA6L9	0,020	-1,67	disminuyó
AGPAT2	0,0003	-1,89	disminuyó	RP11-867G23,8	0,020	-1,84	disminuyó
OR52A5	0,0005	1,79	aumentó	C2orf71	0,021	-2,81	disminuyó
APOO	0,0005	-1,65	disminuyó	REXO1L1	0,021	-1,67	disminuyó
TMC2	0,001	1,97	aumentó	SBP1	0,021	-1,67	disminuyó
PRDX3	0,002	-2,11	disminuyó	C2orf78	0,021	-1,74	disminuyó
CCRL2	0,002	-1,57	disminuyó	ZNF727	0,022	-2,18	disminuyó
FBXL22	0,002	2,06	aumentó	ZFAND4	0,022	-3,77	disminuyó
NOP10	0,002	2,44	aumentó	NPRL2	0,022	2,30	aumentó
CUTA	0,002	1,35	aumentó	CRTC3	0,022	-1,81	disminuyó
CDIPT	0,002	-1,70	disminuyó	RAB10	0,022	-2,37	disminuyó
EMCN	0,002	-2,48	disminuyó	C17orf78	0,022	5,16	aumentó
SLC18A1	0,002	-1,89	disminuyó	C12orf66	0,022	-1,66	disminuyó
NDUFS6	0,003	2,21	aumentó	NCMAP	0,023	2,03	aumentó
NDNF	0,003	-3,89	disminuyó	ARHGEF11	0,023	4,56	aumentó
FGF10	0,003	-1,57	disminuyó	ADGRG3	0,023	-2,37	disminuyó
AC005358,1	0,003	-1,30	disminuyó	PLEKHA3	0,023	6,33	aumentó
ACER3	0,003	-1,96	disminuyó	RP11-433C9,2	0,024	-1,79	disminuyó
ZNF638	0,004	-1,98	disminuyó	CD300C	0,024	-1,44	disminuyó
ERN2	0,004	-1,63	disminuyó	BC118554	0,024	5,36	aumentó
PRSS37	0,004	-2,01	disminuyó	TNFSF13	0,024	-2,50	disminuyó
PSMD2	0,004	-2,33	disminuyó	TOR2A	0,025	-2,13	disminuyó
WFDC9	0,005	-1,66	disminuyó	ATRIP	0,025	-2,25	disminuyó
CAMSAP3	0,005	-1,96	disminuyó	PPP1R10	0,026	2,71	aumentó
SLC7A5	0,005	-1,85	disminuyó	ZNF626	0,026	-1,67	disminuyó
IPPK	0,005	-2,47	disminuyó	SIDT2	0,026	-2,40	disminuyó
FLJ45079	0,005	-2,12	disminuyó	SMAD3	0,026	2,26	aumentó
CUX1	0,006	-2,29	disminuyó	RPL29	0,026	-2,15	disminuyó
KNCN	0,006	-1,88	disminuyó	ELSPBP1	0,026	-1,48	disminuyó
TTBK1	0,006	-1,67	disminuyó	KCNK17	0,026	-1,87	disminuyó
UBAC2	0,006	3,82	aumentó	CISH	0,026	-2,64	disminuyó
PCDHGA1	0,006	1,36	aumentó	CMTM5	0,026	-2,52	disminuyó
TECR	0,006	-1,94	disminuyó	PCDHA3	0,026	-2,65	disminuyó
PNPLA3	0,006	-2,31	disminuyó	LILRA4	0,026	2,67	aumentó
CDV3	0,006	-1,60	disminuyó	OTUD1	0,026	-1,86	disminuyó

Datos complementarios

CCL3L1	0,007	-1,65	disminuyó	TDRD5	0,027	-2,08	disminuyó
GPR27	0,007	-2,15	disminuyó	SLC25A33	0,027	-2,67	disminuyó
C21orf59	0,008	-2,19	disminuyó	SPANXC	0,027	-1,66	disminuyó
ZNF429	0,008	-2,66	disminuyó	ZIC4	0,028	-2,07	disminuyó
GIPR	0,008	-1,71	disminuyó	COPZ2	0,028	-1,65	disminuyó
NTHL1	0,008	-1,49	disminuyó	EPT1	0,028	-1,69	disminuyó
CLTB	0,008	-2,19	disminuyó	KRTAP13-3	0,028	-1,54	disminuyó
GSTT2B	0,008	-2,40	disminuyó	TXNL4B	0,028	1,71	aumentó
SGK494	0,008	-2,01	disminuyó	TCEANC2	0,028	-1,76	disminuyó
CEP72	0,009	-1,96	disminuyó	PLA2G1B	0,028	-2,69	disminuyó
PEX10	0,009	-1,95	disminuyó	LOC389602	0,029	-2,41	disminuyó
UBE2QL1	0,009	-2,14	disminuyó	LOC403312	0,029	-1,91	disminuyó
FLJ45513	0,010	-1,73	disminuyó	ZNF174	0,029	-1,79	disminuyó
UBE2Q2	0,010	5,25	aumentó	AGBL5	0,030	2,30	aumentó
DPCD	0,010	3,44	aumentó	SPDL1	0,030	2,55	aumentó
SLC35B2	0,010	-2,25	disminuyó	PAQR4	0,030	1,45	aumentó
NEIL2	0,010	-2,00	disminuyó	ART4	0,031	-1,67	disminuyó
TRAF2	0,010	-1,78	disminuyó	CLN6	0,031	-2,49	disminuyó
ENPP5	0,011	-2,35	disminuyó	TXN	0,031	-1,96	disminuyó
CRCP	0,011	-2,56	disminuyó	NR1I2	0,031	-1,40	disminuyó
C17orf82	0,011	-1,72	disminuyó	ZDHHC6	0,031	-2,92	disminuyó
MOCS3	0,011	-1,64	disminuyó	VOPPI	0,031	-1,95	disminuyó
VAV2	0,012	-1,83	disminuyó	VNN3	0,031	-2,63	disminuyó
KANSL3	0,012	-1,75	disminuyó	CLCC1	0,031	-2,68	disminuyó
TBL2	0,012	-2,02	disminuyó	EBF1	0,032	3,81	aumentó
CCNI2	0,012	-1,71	disminuyó	FAM19A5	0,032	6,73	aumentó
GLTPD2	0,012	-1,55	disminuyó	ZNF408	0,033	-2,08	disminuyó
VENTX	0,012	-1,37	disminuyó	MAGEC2	0,033	-2,42	disminuyó
SIGLEC9	0,012	-2,38	disminuyó	WNT10A	0,034	-1,94	disminuyó
ASRGL1	0,013	-2,16	disminuyó	ATP8A2	0,034	-2,02	disminuyó
HLA-DPB1	0,013	2,65	aumentó	UBXN1	0,034	-1,52	disminuyó
NBPF15	0,014	1,56	aumentó	FOXH1	0,035	3,37	aumentó
NFXL1	0,014	-1,99	disminuyó	RUSC1-AS1	0,035	-1,87	disminuyó
ABCA9	0,014	2,84	aumentó	IFT81	0,036	1,63	aumentó
PAN2	0,014	-2,70	disminuyó	TBC1D14	0,036	-2,40	disminuyó
SURF4	0,014	-2,06	disminuyó	RAB4B	0,037	-2,29	disminuyó
PRAC1	0,014	-1,65	disminuyó	DLAT	0,038	-2,00	disminuyó
SH3TC1	0,015	-1,81	disminuyó	LELP1	0,038	3,38	aumentó
XKR4	0,015	-1,54	disminuyó	SGOL1	0,038	4,34	aumentó
C6ORF50	0,015	-2,28	disminuyó	NAT9	0,039	-2,40	disminuyó
C17orf64	0,015	-1,85	disminuyó	RPA4	0,040	2,55	aumentó
OR51F2	0,016	-1,83	disminuyó	CD69	0,041	3,17	aumentó
FBXO16	0,016	1,21	aumentó	IGFL2	0,041	6,02	aumentó
AGBL4	0,016	-1,57	disminuyó	NEUROG3	0,041	2,64	aumentó
ESR1	0,017	-1,45	disminuyó	C16orf95	0,042	5,86	aumentó
C1orf94	0,017	-1,90	disminuyó	ACCS	0,042	-2,11	disminuyó

Datos complementarios

FES	0,017	2,35	aumentó	GPR135	0,043	-3,42	disminuyó
PRSS46	0,017	-3,12	disminuyó	RLBP1	0,043	3,04	aumentó
MGAT5B	0,017	-1,42	disminuyó	C14orf39	0,044	-2,71	disminuyó
AX747227	0,017	2,13	aumentó	GRHL2	0,044	-2,22	disminuyó
DEDD	0,018	-1,74	disminuyó	ZMYM6NB	0,045	4,65	aumentó
BCL2L10	0,018	-1,85	disminuyó	PPARA	0,045	-2,31	disminuyó
ASAP2	0,018	2,51	aumentó	FGD3	0,045	1,75	aumentó
SLCO2B1	0,018	-2,91	disminuyó	LGALS3BP	0,045	-1,52	disminuyó
C9orf91	0,018	-1,47	disminuyó	RAET1E	0,046	6,21	aumentó
NECAB3	0,018	-1,54	disminuyó	GPR21	0,047	-1,78	disminuyó
TRA2A	0,019	-1,71	disminuyó	JARID2	0,049	4,48	aumentó
PHACTR4	0,019	-1,74	disminuyó	APPL2	0,050	-1,39	disminuyó

Tabla complementaria 5.4 Análisis de los mRNAs circulantes en exosomas después de un año de consumo de una dieta mediterránea enriquecida en frutos secos (DM+FS)

mRNA	p-valor	FC	Regulación	mRNA	p-valor	FC	Regulación
C1orf56	0,00005	-3,07	disminuyó	NECAB3	0,018	-1,60	disminuyó
PLAC9	0,00007	1,37	aumentó	PRG2	0,018	-1,96	disminuyó
ADARB2	0,0002	2,91	aumentó	CCNJL	0,019	-1,89	disminuyó
SF3A3	0,0002	-2,63	disminuyó	CD44	0,019	2,03	aumentó
REEP4	0,0003	1,51	aumentó	TIMM17A	0,019	-2,23	disminuyó
AGPAT2	0,0003	-2,25	disminuyó	mir-34	0,019	-1,61	disminuyó
APMAP	0,0005	2,48	aumentó	C1QTNF5	0,019	-2,16	disminuyó
APOO	0,0005	-1,32	disminuyó	LSM11	0,019	2,27	aumentó
GML	0,0006	-1,99	disminuyó	DYSF	0,019	-1,67	disminuyó
PIIP5K2	0,0007	2,48	aumentó	KLKB1	0,020	2,42	aumentó
AC008132,1	0,001	2,62	aumentó	OR10J5	0,020	-2,27	disminuyó
CD83	0,001	4,06	aumentó	GOLGA6L9	0,020	-1,68	disminuyó
ANKAR	0,001	2,45	aumentó	EPHX3	0,020	-1,70	disminuyó
MTRNR2L10	0,001	2,39	aumentó	LZTS1	0,021	2,01	aumentó
TMC2	0,001	1,65	aumentó	PAGE2B	0,021	-2,09	disminuyó
AFAP1L1	0,001	2,12	aumentó	SBP1	0,021	-1,62	disminuyó
PPIA	0,002	2,08	aumentó	PSEN2	0,021	1,16	aumentó
RNF19A	0,002	2,69	aumentó	LRRTM1	0,021	-1,88	disminuyó
PRDX3	0,002	-2,29	disminuyó	IL19	0,021	-2,70	disminuyó
CCRL2	0,002	-2,12	disminuyó	CHCHD10	0,022	-2,05	disminuyó
AC011239,1	0,002	1,56	aumentó	TBX10	0,022	-1,91	disminuyó
CCDC106	0,002	2,00	aumentó	KRT9	0,022	2,27	aumentó
FAM107B	0,002	2,62	aumentó	MBOAT7	0,022	-2,03	disminuyó
LCN1	0,002	1,59	aumentó	GRIN1	0,022	1,84	aumentó
EMCN	0,002	-2,34	disminuyó	ARL5C	0,022	-1,62	disminuyó
SLC18A1	0,002	-1,71	disminuyó	CCDC127	0,022	2,80	aumentó
NDUFS6	0,003	1,57	aumentó	ITFG3	0,023	-1,70	disminuyó
NDNF	0,003	-3,03	disminuyó	NCMAP	0,023	2,02	aumentó
FGF10	0,003	-1,60	disminuyó	C2orf54	0,023	-2,59	disminuyó
TMEM71	0,003	3,07	aumentó	CCDC79	0,023	-1,82	disminuyó
ACER3	0,003	-1,97	disminuyó	AC011500,1	0,023	-2,10	disminuyó
ZNF638	0,004	-2,16	disminuyó	KRI1	0,023	-2,06	disminuyó
ERN2	0,004	-1,44	disminuyó	SF3B3	0,024	-1,83	disminuyó
PMF1-BGLAP	0,004	2,08	aumentó	UBE2H	0,024	3,15	aumentó
PRSS37	0,004	-2,56	disminuyó	AC144568,2	0,024	-1,82	disminuyó
PSMD2	0,004	-2,10	disminuyó	SSMEM1	0,024	-2,02	disminuyó
DIO1	0,004	1,80	aumentó	PPARD	0,024	2,22	aumentó
MAPK3	0,005	4,02	aumentó	STATH	0,024	3,23	aumentó
C4orf50	0,005	1,71	aumentó	BRMS1	0,024	-2,25	disminuyó
VEZT	0,005	2,34	aumentó	CD300C	0,024	-1,45	disminuyó
WFDC9	0,005	-1,67	disminuyó	XKR8	0,024	-1,13	disminuyó
CAMSAP3	0,005	-1,84	disminuyó	AQP3	0,024	1,58	aumentó

Datos complementarios

SLC7A5	0,005	-1,98	disminuyó	TNFSF13	0,024	-2,48	disminuyó
SYNE3	0,005	1,68	aumentó	GPN3	0,024	-2,25	disminuyó
CUX1	0,006	-2,26	disminuyó	FARSB	0,025	1,74	aumentó
KNCN	0,006	-1,90	disminuyó	ABCG4	0,025	-2,00	disminuyó
TTBK1	0,006	-1,51	disminuyó	GFPT2	0,025	2,02	aumentó
PCDHGA1	0,006	1,53	aumentó	FGFR1	0,025	-2,55	disminuyó
CEP295NL	0,006	1,50	aumentó	NEGR1	0,025	-2,62	disminuyó
TECR	0,006	-2,15	disminuyó	ANXA7	0,025	-1,75	disminuyó
ASPHD1	0,006	-2,10	disminuyó	RAPGEF5	0,025	-2,48	disminuyó
CDV3	0,006	-1,60	disminuyó	USP20	0,025	3,50	aumentó
ZRANB2	0,006	2,50	aumentó	BRICD5	0,025	-1,71	disminuyó
NACAD	0,006	1,54	aumentó	PDE4DIP	0,026	-2,27	disminuyó
ERGIC1	0,007	2,28	aumentó	RAD54B	0,026	-1,72	disminuyó
WDR46	0,007	-1,77	disminuyó	FKBP8	0,026	-1,70	disminuyó
CCL3L1	0,007	-1,51	disminuyó	OR1N1	0,026	-2,29	disminuyó
GPR27	0,007	-2,15	disminuyó	DAP3	0,026	-2,08	disminuyó
C21orf59	0,008	-2,85	disminuyó	CD207	0,026	1,62	aumentó
TET2	0,008	2,26	aumentó	CACNG7	0,027	1,80	aumentó
H1FX	0,008	7,29	aumentó	LRCH2	0,027	1,86	aumentó
ZNF429	0,008	-2,07	disminuyó	IDUA	0,027	-1,81	disminuyó
OR5K3	0,008	-2,08	disminuyó	GSTM3	0,027	-2,29	disminuyó
CLTB	0,008	-2,22	disminuyó	TRPV6	0,027	-2,24	disminuyó
GSTT2B	0,008	-3,12	disminuyó	ADGRE5	0,027	1,80	aumentó
TTYH2	0,009	2,19	aumentó	XAB2	0,027	2,19	aumentó
CEP72	0,009	-1,84	disminuyó	NAUMENTÓL1	0,028	1,89	aumentó
ADGRF5	0,009	4,01	aumentó	OXT	0,028	-2,15	disminuyó
PFN3	0,009	2,35	aumentó	FAM50A	0,028	-2,10	disminuyó
C1orf222	0,009	-2,06	disminuyó	PCSK7	0,028	-1,80	disminuyó
HYKK	0,009	2,19	aumentó	SPACA7	0,028	-2,13	disminuyó
PEX10	0,009	-1,86	disminuyó	CNR2	0,029	-1,79	disminuyó
UBE2QL1	0,009	-2,67	disminuyó	TLR7	0,029	2,05	aumentó
SDR9C7	0,009	4,09	aumentó	INA	0,029	1,43	aumentó
FLJ45513	0,010	-2,03	disminuyó	CNTN6	0,029	-2,15	disminuyó
RASL10A	0,010	2,50	aumentó	LSMEM1	0,029	5,27	aumentó
IFITM2	0,010	-1,41	disminuyó	SAUMENTÓT16H	0,030	-1,61	disminuyó
RP11-196G11,1	0,010	-2,52	disminuyó	REEP6	0,030	-1,94	disminuyó
KRTAP19-6	0,010	2,35	aumentó	CCL7	0,030	1,38	aumentó
PRKCDBP	0,010	2,52	aumentó	CLN3	0,030	-2,08	disminuyó
SLC35B2	0,010	-2,27	disminuyó	TBP	0,030	-1,55	disminuyó
NEIL2	0,010	-1,98	disminuyó	ZNF416	0,030	-1,88	disminuyó
NUDT21	0,010	2,20	aumentó	KIFC3	0,030	-1,54	disminuyó
TGM2	0,010	1,47	aumentó	RP11-625H11,1	0,030	3,36	aumentó
ERMAP	0,011	-1,52	disminuyó	AX747879	0,031	-1,62	disminuyó
ENPP5	0,011	-2,53	disminuyó	GPR25	0,031	-1,86	disminuyó
CRCP	0,011	-2,18	disminuyó	RP11-872D17,8	0,031	-1,84	disminuyó
PPTC7	0,011	-2,62	disminuyó	MORF4L1	0,031	-2,39	disminuyó

Datos complementarios

C17orf82	0,011	-1,87	disminuyó	ATP6V0B	0,032	1,76	aumentó
MOCS3	0,011	-1,63	disminuyó	RTKN	0,032	-1,97	disminuyó
TYROBP	0,012	-1,79	disminuyó	PM20D1	0,033	-1,86	disminuyó
TREML4	0,012	-2,39	disminuyó	TAL1	0,034	2,51	aumentó
VAV2	0,012	-2,16	disminuyó	TVP23B	0,034	-1,91	disminuyó
KANSL3	0,012	-1,91	disminuyó	SEMA7A	0,035	1,48	aumentó
TBL2	0,012	-2,43	disminuyó	KLHL10	0,035	-1,30	disminuyó
RPS6KB2	0,012	-2,15	disminuyó	GPR107	0,035	3,67	aumentó
CD55	0,012	2,70	aumentó	PYDC2	0,035	2,38	aumentó
CCNI2	0,012	-1,99	disminuyó	ZNF888	0,036	-2,01	disminuyó
GLTPD2	0,012	-1,60	disminuyó	EP400	0,036	-1,88	disminuyó
VENTX	0,012	-1,40	disminuyó	Em:AC008101,5	0,037	-2,34	disminuyó
SIGLEC9	0,012	-2,14	disminuyó	CLCNKA	0,037	-2,12	disminuyó
ASRGL1	0,013	-1,94	disminuyó	HSCB	0,037	-1,59	disminuyó
EXPH5	0,013	-2,23	disminuyó	TMEM52B	0,037	2,03	aumentó
CAMSAP1	0,013	-2,99	disminuyó	NEIL1	0,037	2,71	aumentó
HLA-DPB1	0,013	2,33	aumentó	CDCP1	0,038	2,72	aumentó
DCLK1	0,014	1,92	aumentó	ARL5B	0,038	-1,78	disminuyó
OR5F1	0,014	-3,20	disminuyó	RNF185	0,038	-1,93	disminuyó
TSPO	0,014	-1,67	disminuyó	PUM1	0,038	-1,60	disminuyó
ZNF410	0,014	3,25	aumentó	NUDT3	0,038	1,74	aumentó
PRAC1	0,014	-1,82	disminuyó	NOX1	0,038	-1,82	disminuyó
SH3TC1	0,015	-1,66	disminuyó	KRTAP6-2	0,038	-1,49	disminuyó
XKR4	0,015	-1,55	disminuyó	SIL1	0,039	2,35	aumentó
C6ORF50	0,015	-2,63	disminuyó	ATP6V0E1	0,039	-1,71	disminuyó
SLC8B1	0,015	1,83	aumentó	LPCAT4	0,039	-1,76	disminuyó
MYH7B	0,015	1,39	aumentó	GLB1L2	0,039	-2,10	disminuyó
C17orf64	0,015	-1,69	disminuyó	KRTAP12-4	0,039	-1,85	disminuyó
PHKA2	0,015	4,42	aumentó	AK125212	0,040	-1,61	disminuyó
ELAC2	0,016	2,54	aumentó	DLGAP4	0,041	1,97	aumentó
AC073188,1	0,016	1,75	aumentó	CGB	0,041	-2,13	disminuyó
NEIL3	0,016	1,88	aumentó	MYO5B	0,041	-2,04	disminuyó
OR51F2	0,016	-1,98	disminuyó	RPL10A	0,041	1,64	aumentó
AGBL4	0,016	-1,58	disminuyó	TBKBP1	0,041	-2,22	disminuyó
FES	0,017	2,09	aumentó	MGA	0,042	-2,22	disminuyó
FLT3	0,017	2,43	aumentó	SH2D2A	0,042	-1,70	disminuyó
MGAT5B	0,017	-1,42	disminuyó	SPX	0,042	-2,29	disminuyó
FEZF1	0,017	-2,17	disminuyó	TRIML2	0,042	-2,12	disminuyó
OBFC1	0,017	-1,80	disminuyó	AK095700	0,043	-1,79	disminuyó
SLC46A1	0,017	-1,99	disminuyó	LOC619207	0,043	-1,54	disminuyó
EPHA3	0,017	1,83	aumentó	TCF23	0,044	-1,65	disminuyó
NAA11	0,018	-2,05	disminuyó	ZNF548	0,045	-2,09	disminuyó
NTM	0,018	-1,87	disminuyó	MRFAP1	0,045	2,08	aumentó
DEDD	0,018	-1,76	disminuyó	KCTD13	0,045	1,41	aumentó
BCL2L10	0,018	-2,02	disminuyó	G6PC	0,046	-2,09	disminuyó
CYLD	0,018	-1,80	disminuyó	ME2	0,048	-1,92	disminuyó

Datos complementarios

AX746631	0,018	3,12	aumentó	RP11-1035H13,3	0,048	-1,65	disminuyó
SIAH1	0,018	2,97	aumentó	DBP	0,048	1,96	aumentó
ZNF599	0,018	-2,66	disminuyó				

Datos complementarios

Tabla complementaria 5.5 Genes diana de miRNAs modulados por una DBG después de un año de consumo

ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen
hsa-mir-103a-3p	ago-01	hsa-mir-103a-3p	NUCKS1	hsa-mir-107	FAM98A	hsa-mir-103a-3p	RUNX1T1	hsa-mir-193b-3p	XPO7	hsa-mir-107	YAF2
hsa-mir-107	ago-01	hsa-mir-107	NUCKS1	hsa-mir-103a-3p	FAM9C	hsa-mir-107	RUNX1T1	hsa-mir-34b-5p	XRCC6	hsa-mir-103a-3p	YIPF6
hsa-mir-34b-5p	ago-01	hsa-mir-193b-3p	NUCKS1	hsa-mir-107	FAM9C	hsa-mir-103a-3p	RUNX2	hsa-mir-222-3p	RUNX2	hsa-mir-107	YIPF6
hsa-mir-193b-3p	ago-01	hsa-mir-22-3p	HMGB1	hsa-mir-193b-3p	FANCA	hsa-mir-125a-3p	RTL10	hsa-mir-103a-3p	SALL1	hsa-mir-320b	YIPF6
hsa-mir-103a-3p	ago-02	hsa-mir-193b-3p	HMGB1	hsa-mir-1224-5p	FANCA	hsa-mir-103a-3p	NUFIP2	hsa-mir-107	SALL1	hsa-mir-103a-3p	YRDC
hsa-mir-107	ago-02	hsa-mir-103a-3p	HNRNPA2B1	hsa-mir-222-3p	FASN	hsa-mir-193b-3p	NUFIP2	hsa-mir-103a-3p	SEMA6A	hsa-mir-107	YRDC
hsa-mir-222-3p	ago-02	hsa-mir-107	HNRNPA2B1	hsa-mir-193b-3p	FASN	hsa-mir-125a-3p	NUFIP2	hsa-mir-107	SEMA6A	hsa-mir-103a-3p	YTHDC1
hsa-mir-125a-3p	ago-02	hsa-mir-222-3p	HNRNPH1	hsa-mir-222-3p	FBXL18	hsa-mir-103a-3p	NUMB	hsa-mir-103a-3p	SERPINB5	hsa-mir-107	YTHDC1
hsa-mir-103a-3p	ago-03	hsa-mir-193b-3p	HNRNPH1	hsa-mir-193b-3p	FBXL18	hsa-mir-107	NUMB	hsa-mir-107	SERPINB5	hsa-mir-222-3p	YWHAG
hsa-mir-107	ago-03	hsa-mir-193b-3p	HNRNPUL1	hsa-mir-103a-3p	FBXW7	hsa-mir-22-3p	NUP214	hsa-mir-103a-3p	SETD1B	hsa-mir-125a-3p	YWHAG
hsa-mir-125a-3p	ago-03	hsa-mir-320b	HNRNPUL1	hsa-mir-107	FBXW7	hsa-mir-193b-3p	NUP214	hsa-mir-107	SETD1B	hsa-mir-103a-3p	YWHAH
hsa-mir-103a-3p	ABCF2	hsa-mir-103a-3p	HPRT1	hsa-mir-103a-3p	FCF1	hsa-mir-103a-3p	NUP50	hsa-mir-222-3p	SETD1B	hsa-mir-107	YWHAH
hsa-mir-107	ABCF2	hsa-mir-107	HPRT1	hsa-mir-107	FCF1	hsa-mir-107	NUP50	hsa-mir-103a-3p	SF3A1	hsa-mir-22-3p	YWHAZ
hsa-mir-193b-3p	ABCF2	hsa-mir-193b-3p	HPRT1	hsa-mir-103a-3p	FEM1C	hsa-mir-125a-3p	NUP62	hsa-mir-193b-3p	SF3A1	hsa-mir-193b-3p	YWHAZ
hsa-mir-193b-3p	ABI2	hsa-mir-22-3p	HSPA1B	hsa-mir-1224-5p	FEM1C	hsa-mir-1224-5p	NUP62	hsa-mir-103a-3p	SF3A3	hsa-mir-103a-3p	ZBTB10
hsa-mir-1224-5p	ABI2	hsa-mir-193b-3p	HSPA1B	hsa-mir-103a-3p	FGF2	hsa-mir-103a-3p	NUS1	hsa-mir-320b	SF3A3	hsa-mir-107	ZBTB10
hsa-mir-103a-3p	ABL2	hsa-mir-125a-3p	HSPA4L	hsa-mir-107	FGF2	hsa-mir-107	NUS1	hsa-mir-222-3p	SF3B3	hsa-mir-1224-5p	ZBTB10
hsa-mir-107	ABL2	hsa-mir-320b	HSPA4L	hsa-mir-103a-3p	FGFRL1	hsa-mir-103a-3p	ODF2L	hsa-mir-193b-3p	SF3B3	hsa-mir-103a-3p	ZBTB38
hsa-mir-222-3p	ACACA	hsa-mir-103a-3p	IDH3A	hsa-mir-107	FGFRL1	hsa-mir-107	ODF2L	hsa-mir-103a-3p	SH3BP5	hsa-mir-107	ZBTB38
hsa-mir-193b-3p	ACACA	hsa-mir-107	IDH3A	hsa-mir-222-3p	FLNA	hsa-mir-103a-3p	OGT	hsa-mir-193b-3p	SH3BP5	hsa-mir-193b-3p	ZBTB43
hsa-mir-22-3p	ACLY	hsa-mir-193b-3p	IGFBP5	hsa-mir-193b-3p	FLNA	hsa-mir-107	OGT	hsa-mir-193b-3p	SH3GL1	hsa-mir-125a-3p	ZBTB43
hsa-mir-320b	ACLY	hsa-mir-125a-3p	IGFBP5	hsa-mir-103a-3p	FOXC1	hsa-mir-103a-3p	OIP5	hsa-mir-320b	SH3GL1	hsa-mir-222-3p	ZBTB5
hsa-mir-222-3p	ACTG1	hsa-mir-1224-5p	IGFBP5	hsa-mir-107	FOXC1	hsa-mir-222-3p	OIP5	hsa-mir-103a-3p	SLAIN2	hsa-mir-193b-3p	ZBTB5
hsa-mir-193b-3p	ACTG1	hsa-mir-103a-3p	IGSF3	hsa-mir-193b-3p	FOXC1	hsa-mir-193b-3p	OIP5	hsa-mir-107	SLAIN2	hsa-mir-193b-3p	ZC3H7B
hsa-mir-103a-3p	ACTR2	hsa-mir-107	IGSF3	hsa-mir-125a-3p	FOXC1	hsa-mir-103a-3p	OPRM1	hsa-mir-193b-3p	SLC1A5	hsa-mir-125a-3p	ZC3H7B
hsa-mir-107	ACTR2	hsa-mir-107	IL6	hsa-mir-107	FOXO1	hsa-mir-107	OPRM1	hsa-mir-125a-3p	SLC1A5	hsa-mir-103a-3p	ZCCHC14

Datos complementarios

hsa-mir-103a-3p	ACVR2B	hsa-mir-125a-3p	IL6	hsa-mir-222-3p	FOXO1	hsa-mir-103a-3p	ORC4	hsa-mir-222-3p	SLC25A10	hsa-mir-107	ZCCHC14
hsa-mir-107	ACVR2B	hsa-mir-22-3p	INSIG1	hsa-mir-22-3p	FUBP1	hsa-mir-107	ORC4	hsa-mir-193b-3p	SLC25A10	hsa-mir-1224-5p	ZCCHC14
hsa-mir-193b-3p	ADCY9	hsa-mir-103a-3p	INSIG1	hsa-mir-222-3p	FUBP1	hsa-mir-34b-5p	ORC4	hsa-mir-103a-3p	SLC28A1	hsa-mir-103a-3p	ZDHHC16
hsa-mir-1246	ADCY9	hsa-mir-107	INSIG1	hsa-mir-103a-3p	FURIN	hsa-mir-222-3p	OSBPL10	hsa-mir-107	SLC28A1	hsa-mir-107	ZDHHC16
hsa-mir-103a-3p	ADORA3	hsa-mir-193b-3p	INSIG1	hsa-mir-107	FURIN	hsa-mir-125a-3p	OSBPL10	hsa-mir-103a-3p	SLC2A3	hsa-mir-193b-3p	ZMAT3
hsa-mir-107	ADORA3	hsa-mir-222-3p	IRAK1	hsa-mir-103a-3p	FZD6	hsa-mir-103a-3p	OTUD7B	hsa-mir-107	SLC2A3	hsa-mir-1224-5p	ZMAT3
hsa-mir-222-3p	AHSA1	hsa-mir-193b-3p	IRAK1	hsa-mir-107	FZD6	hsa-mir-107	OTUD7B	hsa-mir-103a-3p	SLC30A7	hsa-mir-103a-3p	ZNF100
hsa-mir-193b-3p	AHSA1	hsa-mir-193b-3p	IRF1	hsa-mir-193b-3p	G3BP1	hsa-mir-222-3p	PACS2	hsa-mir-107	SLC30A7	hsa-mir-107	ZNF100
hsa-mir-22-3p	AKT1	hsa-mir-125a-3p	IRF1	hsa-mir-320b	G3BP1	hsa-mir-125a-3p	PACS2	hsa-mir-193b-3p	SLC30A7	hsa-mir-103a-3p	ZNF273
hsa-mir-193b-3p	AKT1	hsa-mir-103a-3p	IRF2BP2	hsa-mir-103a-3p	G3BP2	hsa-mir-103a-3p	PAFAH1B2	hsa-mir-222-3p	SLC37A4	hsa-mir-107	ZNF273
hsa-mir-103a-3p	ALDH3B1	hsa-mir-222-3p	IRF2BP2	hsa-mir-107	G3BP2	hsa-mir-107	PAFAH1B2	hsa-mir-193b-3p	SLC37A4	hsa-mir-222-3p	ZNF275
hsa-mir-107	ALDH3B1	hsa-mir-34b-5p	IRF2BPL	hsa-mir-103a-3p	GABRB1	hsa-mir-222-3p	PAFAH1B2	hsa-mir-193b-3p	SLC38A2	hsa-mir-1224-5p	ZNF275
hsa-mir-193b-3p	ALKBH5	hsa-mir-193b-3p	IRF2BPL	hsa-mir-107	GABRB1	hsa-mir-103a-3p	PAG1	hsa-mir-320b	SLC38A2	hsa-mir-320b	ZNF275
hsa-mir-125a-3p	ALKBH5	hsa-mir-222-3p	IRS4	hsa-mir-34b-5p	GABRB1	hsa-mir-107	PAG1	hsa-mir-22-3p	SLC7A5	hsa-mir-103a-3p	ZNF284
hsa-mir-103a-3p	AMOT	hsa-mir-193b-3p	IRS4	hsa-mir-107	GANAB	hsa-mir-125a-3p	PAG1	hsa-mir-193b-3p	SLC7A5	hsa-mir-107	ZNF284
hsa-mir-107	AMOT	hsa-mir-103a-3p	ITGA2	hsa-mir-222-3p	GANAB	hsa-mir-103a-3p	PAWR	hsa-mir-103a-3p	SLCO3A1	hsa-mir-34b-5p	ZNF317
hsa-mir-103a-3p	ANKFY1	hsa-mir-107	ITGA2	hsa-mir-103a-3p	GCC1	hsa-mir-107	PAWR	hsa-mir-107	SLCO3A1	hsa-mir-193b-3p	ZNF317
hsa-mir-107	ANKFY1	hsa-mir-125a-3p	ITPRIPL2	hsa-mir-107	GCC1	hsa-mir-222-3p	PCNT	hsa-mir-103a-3p	SMARCA5	hsa-mir-1224-5p	ZNF317
hsa-mir-193b-3p	ANKFY1	hsa-mir-320b	ITPRIPL2	hsa-mir-222-3p	GDI2	hsa-mir-193b-3p	PCNT	hsa-mir-107	SMARCA5	hsa-mir-103a-3p	ZNF449
hsa-mir-1224-5p	ANKFY1	hsa-mir-103a-3p	JOSD1	hsa-mir-193b-3p	GDI2	hsa-mir-22-3p	PDIK1L	hsa-mir-103a-3p	SMARCE1	hsa-mir-107	ZNF449
hsa-mir-193b-3p	AREL1	hsa-mir-107	JOSD1	hsa-mir-34b-5p	GIGYF1	hsa-mir-222-3p	PDIK1L	hsa-mir-107	SMARCE1	hsa-mir-34b-5p	ZNF451
hsa-mir-125a-3p	AREL1	hsa-mir-22-3p	KCTD10	hsa-mir-193b-3p	GIGYF1	hsa-mir-222-3p	PDXDC1	hsa-mir-193b-3p	SMIM14	hsa-mir-320b	ZNF451
hsa-mir-103a-3p	ARGLU1	hsa-mir-193b-3p	KCTD10	hsa-mir-22-3p	GINS2	hsa-mir-193b-3p	PDXDC1	hsa-mir-125a-3p	SMIM14	hsa-mir-22-3p	ZNF460
hsa-mir-107	ARGLU1	hsa-mir-34b-5p	KCTD5	hsa-mir-193b-3p	GINS2	hsa-mir-103a-3p	PDZD8	hsa-mir-103a-3p	SNCG	hsa-mir-222-3p	ZNF460
hsa-mir-222-3p	ARID1A	hsa-mir-125a-3p	KCTD5	hsa-mir-222-3p	GLO1	hsa-mir-107	PDZD8	hsa-mir-107	SNCG	hsa-mir-1224-5p	ZNF507
hsa-mir-193b-3p	ARID1A	hsa-mir-103a-3p	KDELR1	hsa-mir-193b-3p	GLO1	hsa-mir-103a-3p	PEA15	hsa-mir-103a-3p	SNTB2	hsa-mir-320b	ZNF507
hsa-mir-22-3p	ARID5B	hsa-mir-107	KDELR1	hsa-mir-103a-3p	GLP2R	hsa-mir-107	PEA15	hsa-mir-107	SNTB2	hsa-mir-103a-3p	ZNF585B
hsa-mir-320b	ARID5B	hsa-mir-103a-3p	KIF23	hsa-mir-107	GLP2R	hsa-mir-103a-3p	PER1	hsa-mir-103a-3p	SON	hsa-mir-107	ZNF585B
hsa-mir-103a-3p	ARIH1	hsa-mir-107	KIF23	hsa-mir-125a-3p	GLUL	hsa-mir-107	PER1	hsa-mir-222-3p	SON	hsa-mir-103a-3p	ZNF606

Datos complementarios

hsa-mir-107	ARIH1	hsa-mir-222-3p	KIT	hsa-mir-320b	GLUL	hsa-mir-222-3p	PFN1	hsa-mir-103a-3p	SOWAHC	hsa-mir-107	ZNF606
hsa-mir-103a-3p	ARL3	hsa-mir-193b-3p	KIT	hsa-mir-103a-3p	GNAI3	hsa-mir-193b-3p	PFN1	hsa-mir-107	SOWAHC	hsa-mir-103a-3p	ZNF623
hsa-mir-320b	ARL3	hsa-mir-103a-3p	KLF4	hsa-mir-107	GNAI3	hsa-mir-320b	PFN1	hsa-mir-193b-3p	SOWAHC	hsa-mir-107	ZNF623
hsa-mir-103a-3p	ASH1L	hsa-mir-107	KLF4	hsa-mir-222-3p	GNAI3	hsa-mir-22-3p	PHACTR4	hsa-mir-222-3p	SPTBN2	hsa-mir-103a-3p	ZNF680
hsa-mir-107	ASH1L	hsa-mir-1224-5p	KLHL15	hsa-mir-125a-3p	GNAS	hsa-mir-222-3p	PHACTR4	hsa-mir-193b-3p	SPTBN2	hsa-mir-107	ZNF680
hsa-mir-193b-3p	ASH1L	hsa-mir-320b	KLHL15	hsa-mir-320b	GNAS	hsa-mir-103a-3p	PHF19	hsa-mir-103a-3p	SREK1	hsa-mir-222-3p	ZNF708
hsa-mir-103a-3p	ATG12	hsa-mir-222-3p	KMT2D	hsa-mir-103a-3p	GNAT1	hsa-mir-193b-3p	PHF19	hsa-mir-107	SREK1	hsa-mir-34b-5p	ZNF708
hsa-mir-107	ATG12	hsa-mir-1224-5p	KMT2D	hsa-mir-107	GNAT1	hsa-mir-103a-3p	PHKA1	hsa-mir-222-3p	SRRT	hsa-mir-125a-3p	ZNF708
hsa-mir-103a-3p	ATG14	hsa-mir-222-3p	KPNA2	hsa-mir-103a-3p	GNG12	hsa-mir-107	PHKA1	hsa-mir-1246	SRRT	hsa-mir-103a-3p	ZYX
hsa-mir-107	ATG14	hsa-mir-193b-3p	KPNA2	hsa-mir-107	GNG12	hsa-mir-222-3p	PHRF1	hsa-mir-103a-3p	SRSF1	hsa-mir-193b-3p	ZYX
hsa-mir-103a-3p	ATP13A3	hsa-mir-103a-3p	L2HGDH	hsa-mir-103a-3p	GNS	hsa-mir-193b-3p	PHRF1	hsa-mir-107	SRSF1	hsa-mir-210-3p	ACVR1B
hsa-mir-107	ATP13A3	hsa-mir-107	L2HGDH	hsa-mir-107	GNS	hsa-mir-22-3p	PIGP	hsa-mir-193b-3p	SRSF1	hsa-mir-210-3p	APC
hsa-mir-193b-3p	ATP5B	hsa-mir-103a-3p	LASP1	hsa-mir-103a-3p	GOLGA8B	hsa-mir-125a-3p	PIGP	hsa-mir-222-3p	SRSF2	hsa-mir-210-3p	BDNF
hsa-mir-320b	ATP5B	hsa-mir-107	LASP1	hsa-mir-107	GOLGA8B	hsa-mir-22-3p	PIK3C2A	hsa-mir-34b-5p	SRSF2	hsa-mir-210-3p	BNIP3
hsa-mir-107	ATXN1L	hsa-mir-193b-3p	LASP1	hsa-mir-193b-3p	GPATCH11	hsa-mir-125a-3p	PIK3C2A	hsa-mir-22-3p	SRSF7	hsa-mir-210-3p	BTK
hsa-mir-34b-5p	ATXN1L	hsa-mir-125a-3p	LASP1	hsa-mir-1246	GPATCH11	hsa-mir-103a-3p	PIK3R1	hsa-mir-320b	SRSF7	hsa-mir-210-3p	RUNX1T1
hsa-mir-222-3p	ATXN7L3	hsa-mir-103a-3p	LBR	hsa-mir-103a-3p	GPCPD1	hsa-mir-107	PIK3R1	hsa-mir-103a-3p	SSU72	hsa-mir-210-3p	FOXN3
hsa-mir-193b-3p	ATXN7L3	hsa-mir-107	LBR	hsa-mir-107	GPCPD1	hsa-mir-103a-3p	PLAG1	hsa-mir-107	SSU72	hsa-mir-210-3p	COL4A2
hsa-mir-103a-3p	AXIN2	hsa-mir-103a-3p	LCOR	hsa-mir-103a-3p	GPRC5A	hsa-mir-107	PLAG1	hsa-mir-222-3p	SSX2IP	hsa-mir-210-3p	CSNK1E
hsa-mir-107	AXIN2	hsa-mir-107	LCOR	hsa-mir-107	GPRC5A	hsa-mir-103a-3p	PLEKHA1	hsa-mir-193b-3p	SSX2IP	hsa-mir-210-3p	E2F3
hsa-mir-34b-5p	AXIN2	hsa-mir-193b-3p	LCOR	hsa-mir-103a-3p	GSG1	hsa-mir-107	PLEKHA1	hsa-mir-103a-3p	STK38	hsa-mir-210-3p	EFNA3
hsa-mir-1246	AXIN2	hsa-mir-222-3p	LGALS3BP	hsa-mir-107	GSG1	hsa-mir-103a-3p	PLEKHF2	hsa-mir-107	STK38	hsa-mir-210-3p	ELK3
hsa-mir-103a-3p	B3GNT2	hsa-mir-125a-3p	LGALS3BP	hsa-mir-193b-3p	GXYLT1	hsa-mir-107	PLEKHF2	hsa-mir-222-3p	STMN1	hsa-mir-210-3p	ARHGAP35
hsa-mir-107	B3GNT2	hsa-mir-22-3p	LIN7C	hsa-mir-320b	GXYLT1	hsa-mir-125a-3p	PLSCR1	hsa-mir-193b-3p	STMN1	hsa-mir-210-3p	HIF1A
hsa-mir-222-3p	BAG6	hsa-mir-103a-3p	LIN7C	hsa-mir-222-3p	HAUS8	hsa-mir-1224-5p	PLSCR1	hsa-mir-103a-3p	STX6	hsa-mir-210-3p	HMGCS1
hsa-mir-193b-3p	BAG6	hsa-mir-107	LIN7C	hsa-mir-193b-3p	HAUS8	hsa-mir-222-3p	PLXNC1	hsa-mir-107	STX6	hsa-mir-210-3p	HOXA1
hsa-mir-103a-3p	BAZ2A	hsa-mir-193b-3p	LMNB1	hsa-mir-222-3p	HCFC1	hsa-mir-193b-3p	PLXNC1	hsa-mir-103a-3p	SUN2	hsa-mir-210-3p	HOXA3
hsa-mir-107	BAZ2A	hsa-mir-1224-5p	LMNB1	hsa-mir-193b-3p	HCFC1	hsa-mir-103a-3p	PNISR	hsa-mir-107	SUN2	hsa-mir-210-3p	HOXA9
hsa-mir-34b-5p	BAZ2A	hsa-mir-193b-3p	LMNB2	hsa-mir-103a-3p	HCFC2	hsa-mir-107	PNISR	hsa-mir-222-3p	SUN2	hsa-mir-210-3p	HSD17B1

Datos complementarios

hsa-mir-193b-3p	BAZ2A	hsa-mir-1246	LMNB2	hsa-mir-107	HCFC2	hsa-mir-34b-5p	PNMA8B	hsa-mir-1224-5p	SYNCRIP	hsa-mir-210-3p	IGFBP3
hsa-mir-103a-3p	BCL2	hsa-mir-22-3p	LONP2	hsa-mir-103a-3p	HDDC2	hsa-mir-125a-3p	PNMA8B	hsa-mir-320b	SYNCRIP	hsa-mir-210-3p	INPP5A
hsa-mir-34b-5p	BCL2	hsa-mir-193b-3p	LONP2	hsa-mir-107	HDDC2	hsa-mir-103a-3p	POLD3	hsa-mir-103a-3p	SYNRG	hsa-mir-210-3p	INSIG1
hsa-mir-193b-3p	BCL9L	hsa-mir-103a-3p	LRIF1	hsa-mir-222-3p	HDGF	hsa-mir-107	POLD3	hsa-mir-107	SYNRG	hsa-mir-210-3p	KCNB1
hsa-mir-320b	BCL9L	hsa-mir-107	LRIF1	hsa-mir-193b-3p	HDGF	hsa-mir-103a-3p	POLDIP2	hsa-mir-193b-3p	SYNRG	hsa-mir-210-3p	KCNJ6
hsa-mir-193b-3p	BRCA1	hsa-mir-22-3p	LRRC20	hsa-mir-103a-3p	HIC2	hsa-mir-107	POLDIP2	hsa-mir-22-3p	TACC1	hsa-mir-210-3p	TNPO1
hsa-mir-125a-3p	BRCA1	hsa-mir-1224-5p	LRRC20	hsa-mir-107	HIC2	hsa-mir-222-3p	POLE	hsa-mir-193b-3p	TACC1	hsa-mir-210-3p	STMN1
hsa-mir-103a-3p	BTLA	hsa-mir-103a-3p	LUC7L	hsa-mir-22-3p	HIF1A	hsa-mir-193b-3p	POLE	hsa-mir-103a-3p	TAF13	hsa-mir-210-3p	LDHA
hsa-mir-107	BTLA	hsa-mir-107	LUC7L	hsa-mir-107	HIF1A	hsa-mir-103a-3p	POMGNT1	hsa-mir-107	TAF13	hsa-mir-210-3p	LDHB
hsa-mir-34b-5p	BTRC	hsa-mir-222-3p	LYPLA1	hsa-mir-34b-5p	HIF1A	hsa-mir-222-3p	POMGNT1	hsa-mir-222-3p	TANGO6	hsa-mir-210-3p	MAF
hsa-mir-193b-3p	BTRC	hsa-mir-193b-3p	LYPLA1	hsa-mir-193b-3p	HIF1AN	hsa-mir-103a-3p	PPIG	hsa-mir-193b-3p	TANGO6	hsa-mir-210-3p	MCM3
hsa-mir-22-3p	BUB1B	hsa-mir-222-3p	MAK16	hsa-mir-125a-3p	HIF1AN	hsa-mir-107	PPIG	hsa-mir-320b	TANGO6	hsa-mir-210-3p	MEF2D
hsa-mir-193b-3p	BUB1B	hsa-mir-320b	MAK16	hsa-mir-193b-3p	HIST2H3A	hsa-mir-103a-3p	PPIL1	hsa-mir-125a-3p	TAOK1	hsa-mir-210-3p	MITF
hsa-mir-22-3p	C15orf40	hsa-mir-103a-3p	MAP3K7	hsa-mir-320b	HIST2H3A	hsa-mir-107	PPIL1	hsa-mir-1246	TAOK1	hsa-mir-210-3p	MNT
hsa-mir-125a-3p	C15orf40	hsa-mir-107	MAP3K7	hsa-mir-222-3p	HMGA1	hsa-mir-222-3p	PPM1H	hsa-mir-103a-3p	TARBP2	hsa-mir-210-3p	MRE11
hsa-mir-103a-3p	C16orf58	hsa-mir-34b-5p	MAP3K7	hsa-mir-125a-3p	HMGA1	hsa-mir-125a-3p	PPM1H	hsa-mir-107	TARBP2	hsa-mir-210-3p	NCAM1
hsa-mir-107	C16orf58	hsa-mir-103a-3p	MAP4	hsa-mir-193b-3p	MAPK1IP1L	hsa-mir-103a-3p	PPP1R11	hsa-mir-34b-5p	TBC1D1	hsa-mir-210-3p	NDUFA4
hsa-mir-193b-3p	C16orf58	hsa-mir-34b-5p	MAP4	hsa-mir-320b	MAPK1IP1L	hsa-mir-34b-5p	PPP1R11	hsa-mir-193b-3p	TBC1D1	hsa-mir-210-3p	NFIC
hsa-mir-34b-5p	CXorf38	hsa-mir-103a-3p	C16orf72	hsa-mir-222-3p	MARS	hsa-mir-103a-3p	PPP1R16B	hsa-mir-22-3p	TBC1D12	hsa-mir-210-3p	NPTX1
hsa-mir-125a-3p	CXorf38	hsa-mir-107	C16orf72	hsa-mir-193b-3p	MARS	hsa-mir-107	PPP1R16B	hsa-mir-103a-3p	TBC1D12	hsa-mir-210-3p	P4HB
hsa-mir-103a-3p	CYP2C8	hsa-mir-1224-5p	C16orf72	hsa-mir-34b-5p	MAST3	hsa-mir-103a-3p	PPP2CA	hsa-mir-103a-3p	TBPL1	hsa-mir-210-3p	PFDN2
hsa-mir-107	CYP2C8	hsa-mir-193b-3p	C2CD2	hsa-mir-125a-3p	MAST3	hsa-mir-107	PPP2CA	hsa-mir-107	TBPL1	hsa-mir-210-3p	PIM1
hsa-mir-103a-3p	CYSLTR2	hsa-mir-320b	C2CD2	hsa-mir-222-3p	MAT2A	hsa-mir-103a-3p	PPP2R5C	hsa-mir-103a-3p	TBRG1	hsa-mir-210-3p	PLK1
hsa-mir-107	CYSLTR2	hsa-mir-222-3p	C5orf51	hsa-mir-193b-3p	MAT2A	hsa-mir-107	PPP2R5C	hsa-mir-107	TBRG1	hsa-mir-210-3p	POU2AF1
hsa-mir-103a-3p	DAPK1	hsa-mir-320b	C5orf51	hsa-mir-22-3p	MAX	hsa-mir-193b-3p	PPP2R5C	hsa-mir-22-3p	TCEAL1	hsa-mir-210-3p	PPP1R2
hsa-mir-107	DAPK1	hsa-mir-103a-3p	C9orf62	hsa-mir-193b-3p	MAX	hsa-mir-103a-3p	PPP6C	hsa-mir-222-3p	TCEAL1	hsa-mir-210-3p	PKIA
hsa-mir-222-3p	DAZAP1	hsa-mir-107	C9orf62	hsa-mir-320b	MAX	hsa-mir-107	PPP6C	hsa-mir-103a-3p	TFAP2A	hsa-mir-210-3p	PSAP
hsa-mir-193b-3p	DAZAP1	hsa-mir-103a-3p	CAB39	hsa-mir-222-3p	MAZ	hsa-mir-222-3p	PPP6C	hsa-mir-222-3p	TFAP2A	hsa-mir-210-3p	PTPN1
hsa-mir-222-3p	DBNL	hsa-mir-107	CAB39	hsa-mir-193b-3p	MAZ	hsa-mir-103a-3p	PPP6R3	hsa-mir-103a-3p	TGFBR3	hsa-mir-210-3p	PTPN2

Datos complementarios

hsa-mir-193b-3p	DBNL	hsa-mir-103a-3p	CALU	hsa-mir-193b-3p	MCL1	hsa-mir-107	PPP6R3	hsa-mir-107	TGFBR3	hsa-mir-210-3p	RAD52
hsa-mir-222-3p	DCAF7	hsa-mir-107	CALU	hsa-mir-320b	MCL1	hsa-mir-222-3p	PRDM1	hsa-mir-193b-3p	TGFBR3	hsa-mir-210-3p	RPL22
hsa-mir-193b-3p	DCAF7	hsa-mir-22-3p	CAMK2N1	hsa-mir-222-3p	MCM3	hsa-mir-125a-3p	PRDM1	hsa-mir-222-3p	TIMM50	hsa-mir-210-3p	SCN1B
hsa-mir-193b-3p	DCTN5	hsa-mir-1224-5p	CAMK2N1	hsa-mir-193b-3p	MCM3	hsa-mir-222-3p	PRICKLE4	hsa-mir-193b-3p	TIMM50	hsa-mir-210-3p	SDHD
hsa-mir-320b	DCTN5	hsa-mir-193b-3p	CAPNS1	hsa-mir-103a-3p	MCM7	hsa-mir-34b-5p	PRICKLE4	hsa-mir-125a-3p	TIMM50	hsa-mir-210-3p	SH3BGRL
hsa-mir-222-3p	DDX21	hsa-mir-125a-3p	CAPNS1	hsa-mir-107	MCM7	hsa-mir-193b-3p	PRICKLE4	hsa-mir-103a-3p	TIMP3	hsa-mir-210-3p	SSX2
hsa-mir-193b-3p	DDX21	hsa-mir-103a-3p	CAPZA2	hsa-mir-222-3p	MCM7	hsa-mir-193b-3p	PRIM1	hsa-mir-222-3p	TIMP3	hsa-mir-210-3p	TFRC
hsa-mir-22-3p	DDX6	hsa-mir-107	CAPZA2	hsa-mir-193b-3p	MCM7	hsa-mir-125a-3p	PRIM1	hsa-mir-103a-3p	TJP1	hsa-mir-210-3p	TWIST1
hsa-mir-222-3p	DDX6	hsa-mir-222-3p	CASC3	hsa-mir-222-3p	MDH2	hsa-mir-103a-3p	PRR14L	hsa-mir-107	TJP1	hsa-mir-210-3p	UBA1
hsa-mir-103a-3p	DECR1	hsa-mir-193b-3p	CASC3	hsa-mir-193b-3p	MDH2	hsa-mir-107	PRR14L	hsa-mir-103a-3p	TK1	hsa-mir-210-3p	XIST
hsa-mir-107	DECR1	hsa-mir-103a-3p	CAV1	hsa-mir-103a-3p	MDM4	hsa-mir-222-3p	PRRC2A	hsa-mir-107	TK1	hsa-mir-210-3p	XPA
hsa-mir-103a-3p	DEPDC1B	hsa-mir-107	CAV1	hsa-mir-107	MDM4	hsa-mir-193b-3p	PRRC2A	hsa-mir-193b-3p	TK1	hsa-mir-210-3p	ALDH5A1
hsa-mir-107	DEPDC1B	hsa-mir-34b-5p	CAV1	hsa-mir-193b-3p	MELK	hsa-mir-222-3p	PTDSS2	hsa-mir-103a-3p	TLE4	hsa-mir-210-3p	DYRK2
hsa-mir-103a-3p	DHX33	hsa-mir-103a-3p	CCDC83	hsa-mir-125a-3p	MELK	hsa-mir-193b-3p	PTDSS2	hsa-mir-193b-3p	TLE4	hsa-mir-210-3p	CDK10
hsa-mir-107	DHX33	hsa-mir-107	CCDC83	hsa-mir-103a-3p	MIB1	hsa-mir-22-3p	PTEN	hsa-mir-222-3p	TLN1	hsa-mir-210-3p	VAMP4
hsa-mir-103a-3p	DICER1	hsa-mir-22-3p	CCNA2	hsa-mir-193b-3p	MIB1	hsa-mir-103a-3p	PTEN	hsa-mir-193b-3p	TLN1	hsa-mir-210-3p	TP53I11
hsa-mir-107	DICER1	hsa-mir-193b-3p	CCNA2	hsa-mir-22-3p	MIS18BP1	hsa-mir-107	PTEN	hsa-mir-103a-3p	TM4SF1	hsa-mir-210-3p	ESPL1
hsa-mir-222-3p	DICER1	hsa-mir-103a-3p	CCNE1	hsa-mir-103a-3p	MIS18BP1	hsa-mir-222-3p	PTEN	hsa-mir-107	TM4SF1	hsa-mir-210-3p	SERTAD2
hsa-mir-103a-3p	DMPK	hsa-mir-107	CCNE1	hsa-mir-107	MIS18BP1	hsa-mir-193b-3p	PTEN	hsa-mir-103a-3p	TM7SF3	hsa-mir-210-3p	GIT2
hsa-mir-107	DMPK	hsa-mir-103a-3p	CCNT1	hsa-mir-103a-3p	MPDU1	hsa-mir-22-3p	PTMS	hsa-mir-107	TM7SF3	hsa-mir-210-3p	FCHSD2
hsa-mir-103a-3p	DNAJA1	hsa-mir-107	CCNT1	hsa-mir-107	MPDU1	hsa-mir-193b-3p	PTMS	hsa-mir-103a-3p	TMCC1	hsa-mir-210-3p	PTBP3
hsa-mir-107	DNAJA1	hsa-mir-103a-3p	CCT3	hsa-mir-103a-3p	MPLKIP	hsa-mir-103a-3p	PTPN3	hsa-mir-222-3p	TMCC1	hsa-mir-210-3p	CASP8AP2
hsa-mir-193b-3p	DNAJA1	hsa-mir-320b	CCT3	hsa-mir-107	MPLKIP	hsa-mir-125a-3p	PTPN3	hsa-mir-103a-3p	TMEM170A	hsa-mir-210-3p	ACTR1A
hsa-mir-103a-3p	DNAJC10	hsa-mir-103a-3p	CD180	hsa-mir-107	MRPL12	hsa-mir-103a-3p	PURA	hsa-mir-107	TMEM170A	hsa-mir-210-3p	DEAF1
hsa-mir-107	DNAJC10	hsa-mir-107	CD180	hsa-mir-34b-5p	MRPL12	hsa-mir-107	PURA	hsa-mir-103a-3p	TMEM43	hsa-mir-210-3p	ATG7
hsa-mir-103a-3p	DNAJC9	hsa-mir-103a-3p	CD274	hsa-mir-103a-3p	MRPL51	hsa-mir-34b-5p	PURA	hsa-mir-320b	TMEM43	hsa-mir-210-3p	CBX1
hsa-mir-193b-3p	DNAJC9	hsa-mir-34b-5p	CD274	hsa-mir-107	MRPL51	hsa-mir-103a-3p	PURB	hsa-mir-103a-3p	TNRC6B	hsa-mir-210-3p	U2AF2
hsa-mir-103a-3p	DOCK11	hsa-mir-103a-3p	CDADC1	hsa-mir-193b-3p	MSANTD3	hsa-mir-107	PURB	hsa-mir-107	TNRC6B	hsa-mir-210-3p	SIPA1L3
hsa-mir-107	DOCK11	hsa-mir-107	CDADC1	hsa-mir-125a-3p	MSANTD3	hsa-mir-320b	PURB	hsa-mir-222-3p	TNRC6B	hsa-mir-210-3p	TNRC6B

Datos complementarios

hsa-mir-103a-3p	DST	hsa-mir-103a-3p	CDC25A	hsa-mir-103a-3p	MT1E	hsa-mir-103a-3p	RAB10	hsa-mir-125a-3p	TOR1B	hsa-mir-210-3p	CLASP2
hsa-mir-107	DST	hsa-mir-193b-3p	CDC25A	hsa-mir-107	MT1E	hsa-mir-107	RAB10	hsa-mir-1224-5p	TOR1B	hsa-mir-210-3p	GPD1L
hsa-mir-103a-3p	DUSP14	hsa-mir-103a-3p	CDC42SE2	hsa-mir-22-3p	MTA1	hsa-mir-103a-3p	RAB1B	hsa-mir-103a-3p	TPD52	hsa-mir-210-3p	MGRN1
hsa-mir-107	DUSP14	hsa-mir-107	CDC42SE2	hsa-mir-125a-3p	MTA1	hsa-mir-107	RAB1B	hsa-mir-320b	TPD52	hsa-mir-210-3p	SMCHD1
hsa-mir-103a-3p	DYRK2	hsa-mir-103a-3p	CDCA4	hsa-mir-22-3p	MTDH	hsa-mir-103a-3p	RACGAP1	hsa-mir-193b-3p	TPI1	hsa-mir-210-3p	ABCB9
hsa-mir-107	DYRK2	hsa-mir-107	CDCA4	hsa-mir-34b-5p	MTDH	hsa-mir-107	RACGAP1	hsa-mir-320b	TPI1	hsa-mir-210-3p	ICMT
hsa-mir-193b-3p	DYRK2	hsa-mir-193b-3p	CDCA4	hsa-mir-103a-3p	MTFR1L	hsa-mir-193b-3p	RACGAP1	hsa-mir-222-3p	TRAP1	hsa-mir-210-3p	ISCU
hsa-mir-222-3p	DYRK3	hsa-mir-103a-3p	CDK1	hsa-mir-107	MTFR1L	hsa-mir-103a-3p	RAD21	hsa-mir-193b-3p	TRAP1	hsa-mir-210-3p	TNPO3
hsa-mir-34b-5p	DYRK3	hsa-mir-107	CDK1	hsa-mir-22-3p	MTHFR	hsa-mir-107	RAD21	hsa-mir-103a-3p	TRIM35	hsa-mir-210-3p	DDAH1
hsa-mir-22-3p	E2F2	hsa-mir-193b-3p	CDK1	hsa-mir-103a-3p	MTHFR	hsa-mir-103a-3p	RAD51	hsa-mir-107	TRIM35	hsa-mir-210-3p	HECTD1
hsa-mir-193b-3p	E2F2	hsa-mir-103a-3p	CDK17	hsa-mir-125a-3p	MTHFR	hsa-mir-107	RAD51	hsa-mir-103a-3p	TRIQQ	hsa-mir-210-3p	NIPBL
hsa-mir-22-3p	EDC3	hsa-mir-193b-3p	CDK17	hsa-mir-103a-3p	MTMR3	hsa-mir-193b-3p	RAD51	hsa-mir-107	TRIQQ	hsa-mir-210-3p	SIN3A
hsa-mir-103a-3p	EDC3	hsa-mir-34b-5p	CDK4	hsa-mir-107	MTMR3	hsa-mir-103a-3p	RBBP6	hsa-mir-103a-3p	TSC22D2	hsa-mir-210-3p	DIMT1
hsa-mir-222-3p	EEF2	hsa-mir-193b-3p	CDK4	hsa-mir-103a-3p	MTMR4	hsa-mir-107	RBBP6	hsa-mir-107	TSC22D2	hsa-mir-210-3p	SLCO3A1
hsa-mir-193b-3p	EEF2	hsa-mir-125a-3p	CDK4	hsa-mir-193b-3p	MTMR4	hsa-mir-22-3p	RBL1	hsa-mir-193b-3p	TTLL12	hsa-mir-210-3p	UBQLN1
hsa-mir-103a-3p	EFTUD2	hsa-mir-22-3p	CDK6	hsa-mir-103a-3p	MYB	hsa-mir-34b-5p	RBL1	hsa-mir-125a-3p	TTLL12	hsa-mir-210-3p	EHD2
hsa-mir-107	EFTUD2	hsa-mir-103a-3p	CDK6	hsa-mir-107	MYB	hsa-mir-193b-3p	RBL1	hsa-mir-103a-3p	TTLL5	hsa-mir-210-3p	FOXP3
hsa-mir-193b-3p	EFTUD2	hsa-mir-107	CDK6	hsa-mir-34b-5p	MYB	hsa-mir-22-3p	RBSN	hsa-mir-107	TTLL5	hsa-mir-210-3p	FGFRL1
hsa-mir-103a-3p	EI24	hsa-mir-222-3p	CDK6	hsa-mir-193b-3p	MYB	hsa-mir-222-3p	RBSN	hsa-mir-107	TUBA1B	hsa-mir-210-3p	KCNK10
hsa-mir-107	EI24	hsa-mir-34b-5p	CDK6	hsa-mir-103a-3p	MYBPC1	hsa-mir-103a-3p	RCC1	hsa-mir-193b-3p	TUBA1B	hsa-mir-210-3p	RCC2
hsa-mir-103a-3p	EIF1AX	hsa-mir-193b-3p	CDK6	hsa-mir-107	MYBPC1	hsa-mir-107	RCC1	hsa-mir-107	TUBB	hsa-mir-210-3p	KCMF1
hsa-mir-107	EIF1AX	hsa-mir-107	CDK8	hsa-mir-222-3p	MYC	hsa-mir-193b-3p	RCC1	hsa-mir-193b-3p	TUBB	hsa-mir-210-3p	MYORG
hsa-mir-1224-5p	EIF1AX	hsa-mir-193b-3p	CDK8	hsa-mir-34b-5p	MYC	hsa-mir-103a-3p	RECK	hsa-mir-320b	TUBB	hsa-mir-210-3p	MIB1
hsa-mir-125a-3p	EIF2A	hsa-mir-103a-3p	CDV3	hsa-mir-125a-3p	MYC	hsa-mir-222-3p	RECK	hsa-mir-103a-3p	TULP4	hsa-mir-210-3p	MID1IP1
hsa-mir-320b	EIF2A	hsa-mir-107	CDV3	hsa-mir-320b	MYC	hsa-mir-103a-3p	REL	hsa-mir-107	TULP4	hsa-mir-210-3p	HIF3A
hsa-mir-222-3p	EIF3I	hsa-mir-222-3p	CERS2	hsa-mir-103a-3p	MYCN	hsa-mir-107	REL	hsa-mir-103a-3p	TWF1	hsa-mir-210-3p	GTDC1
hsa-mir-193b-3p	EIF3I	hsa-mir-34b-5p	CERS2	hsa-mir-34b-5p	MYCN	hsa-mir-103a-3p	RIMS3	hsa-mir-107	TWF1	hsa-mir-210-3p	CHD9
hsa-mir-103a-3p	ELK4	hsa-mir-222-3p	CIAPIN1	hsa-mir-103a-3p	MYO5A	hsa-mir-107	RIMS3	hsa-mir-193b-3p	TWF1	hsa-mir-210-3p	VMP1
hsa-mir-107	ELK4	hsa-mir-193b-3p	CIAPIN1	hsa-mir-193b-3p	MYO5A	hsa-mir-103a-3p	RNF168	hsa-mir-193b-3p	TXLNA	hsa-mir-210-3p	SEH1L

Datos complementarios

hsa-mir-193b-3p	ELOA	hsa-mir-103a-3p	CKMT1A	hsa-mir-103a-3p	N4BP1	hsa-mir-107	RNF168	hsa-mir-1224-5p	TXLNA	hsa-mir-210-3p	ZNF607
hsa-mir-320b	ELOA	hsa-mir-107	CKMT1A	hsa-mir-107	N4BP1	hsa-mir-222-3p	RPL12	hsa-mir-320b	TXLNA	hsa-mir-210-3p	DOCK7
hsa-mir-103a-3p	EML4	hsa-mir-193b-3p	CLIC4	hsa-mir-1224-5p	N4BP1	hsa-mir-193b-3p	RPL12	hsa-mir-103a-3p	UBE2B	hsa-mir-210-3p	ZNF618
hsa-mir-107	EML4	hsa-mir-1224-5p	CLIC4	hsa-mir-320b	N4BP1	hsa-mir-193b-3p	RPL23A	hsa-mir-107	UBE2B	hsa-mir-210-3p	Fgfr1l
hsa-mir-103a-3p	EN2	hsa-mir-103a-3p	CLIP1	hsa-mir-103a-3p	NACC1	hsa-mir-1224-5p	RPL23A	hsa-mir-103a-3p	UBE2Q1	hsa-mir-210-3p	ERP27
hsa-mir-107	EN2	hsa-mir-107	CLIP1	hsa-mir-107	NACC1	hsa-mir-222-3p	RPL8	hsa-mir-107	UBE2Q1	hsa-mir-210-3p	TBC1D16
hsa-mir-193b-3p	ENAH	hsa-mir-103a-3p	CNNM2	hsa-mir-103a-3p	NACC2	hsa-mir-193b-3p	RPL8	hsa-mir-103a-3p	UBFD1	hsa-mir-210-3p	CNTNAP5
hsa-mir-125a-3p	ENAH	hsa-mir-107	CNNM2	hsa-mir-107	NACC2	hsa-mir-22-3p	RPS2	hsa-mir-193b-3p	UBFD1	hsa-mir-210-3p	CPEB2
hsa-mir-103a-3p	ENPP2	hsa-mir-103a-3p	CPEB3	hsa-mir-222-3p	NARS	hsa-mir-222-3p	RPS2	hsa-mir-103a-3p	UBN2	hsa-mir-210-3p	ASB11
hsa-mir-107	ENPP2	hsa-mir-107	CPEB3	hsa-mir-125a-3p	NARS	hsa-mir-103a-3p	RPS24	hsa-mir-222-3p	UBN2	hsa-mir-210-3p	AIFM3
hsa-mir-103a-3p	ENTPD1	hsa-mir-103a-3p	CREB1	hsa-mir-222-3p	NCAPD2	hsa-mir-107	RPS24	hsa-mir-103a-3p	UBR3	hsa-mir-210-3p	ESCO2
hsa-mir-107	ENTPD1	hsa-mir-34b-5p	CREB1	hsa-mir-193b-3p	NCAPD2	hsa-mir-193b-3p	RPS6KA1	hsa-mir-107	UBR3	hsa-mir-210-3p	DENND6A
hsa-mir-34b-5p	EPM2AIP1	hsa-mir-1224-5p	CREB1	hsa-mir-107	NF1	hsa-mir-320b	RPS6KA1	hsa-mir-222-3p	UBR7	hsa-mir-210-3p	THSD7A
hsa-mir-320b	EPM2AIP1	hsa-mir-103a-3p	CREBRF	hsa-mir-193b-3p	NF1	hsa-mir-103a-3p	RPS6KB1	hsa-mir-193b-3p	UBR7	hsa-mir-210-3p	MDGA1
hsa-mir-103a-3p	ERN1	hsa-mir-107	CREBRF	hsa-mir-103a-3p	NFIA	hsa-mir-107	RPS6KB1	hsa-mir-103a-3p	USP15	hsa-mir-210-3p	ATP11C
hsa-mir-107	ERN1	hsa-mir-320b	CREBRF	hsa-mir-107	NFIA	hsa-mir-22-3p	RPSA	hsa-mir-222-3p	USP15	hsa-mir-210-3p	PTAR1
hsa-mir-22-3p	ESR1	hsa-mir-1246	CREBRF	hsa-mir-193b-3p	NFIA	hsa-mir-107	RPSA	hsa-mir-103a-3p	USP42	hsa-mir-210-3p	SERTM1
hsa-mir-222-3p	ESR1	hsa-mir-103a-3p	CRKL	hsa-mir-103a-3p	NNT	hsa-mir-103a-3p	RPSAP58	hsa-mir-107	USP42	hsa-mir-210-3p	SSX2B
hsa-mir-193b-3p	ESR1	hsa-mir-107	CRKL	hsa-mir-107	NNT	hsa-mir-107	RPSAP58	hsa-mir-22-3p	VASN		
hsa-mir-193b-3p	ESYT1	hsa-mir-125a-3p	CRKL	hsa-mir-222-3p	NOLC1	hsa-mir-103a-3p	RRAGC	hsa-mir-34b-5p	VASN		
hsa-mir-1224-5p	ESYT1	hsa-mir-103a-3p	CSNK1G3	hsa-mir-1224-5p	NOLC1	hsa-mir-107	RRAGC	hsa-mir-103a-3p	VCAN		
hsa-mir-222-3p	ETS1	hsa-mir-107	CSNK1G3	hsa-mir-103a-3p	NPY4R	hsa-mir-1224-5p	RRP8	hsa-mir-107	VCAN		
hsa-mir-193b-3p	ETS1	hsa-mir-22-3p	CSNK2A1	hsa-mir-107	NPY4R	hsa-mir-1246	RRP8	hsa-mir-222-3p	VCL		
hsa-mir-222-3p	EXOSC10	hsa-mir-103a-3p	CSNK2A1	hsa-mir-193b-3p	NQO2	hsa-mir-103a-3p	RS1	hsa-mir-320b	VCL		
hsa-mir-193b-3p	EXOSC10	hsa-mir-107	CSNK2A1	hsa-mir-320b	NQO2	hsa-mir-107	RS1	hsa-mir-107	VPS4A		
hsa-mir-193b-3p	EZH2	hsa-mir-22-3p	CTC1	hsa-mir-103a-3p	NRBP1	hsa-mir-103a-3p	RSL1D1	hsa-mir-193b-3p	WDR12		
hsa-mir-125a-3p	EZH2	hsa-mir-193b-3p	CTC1	hsa-mir-107	NRBP1	hsa-mir-107	RSL1D1	hsa-mir-125a-3p	WDR12		
hsa-mir-103a-3p	FAM103A1	hsa-mir-1246	CTC1	hsa-mir-103a-3p	NSF	hsa-mir-193b-3p	RSL1D1	hsa-mir-107	WDR6		
hsa-mir-107	FAM103A1	hsa-mir-34b-5p	CTDNEP1	hsa-mir-193b-3p	NSF	hsa-mir-193b-3p	RTKN	hsa-mir-222-3p	WDR6		

Datos complementarios

hsa-mir-103a-3p	FAM229B	hsa-mir-125a-3p	CTDNEP1	hsa-mir-193b-3p	NT5C2	hsa-mir-107	VEGFA	hsa-mir-103a-3p	XPC
hsa-mir-107	FAM229B	hsa-mir-103a-3p	CUL4A	hsa-mir-125a-3p	NT5C2	hsa-mir-125a-3p	VEGFA	hsa-mir-107	XPC
hsa-mir-103a-3p	FAM49A	hsa-mir-193b-3p	CUL4A	hsa-mir-320b	RTKN	hsa-mir-103a-3p	VPS4A	hsa-mir-193b-3p	XRCC6
hsa-mir-107	FAM49A	hsa-mir-103a-3p	FAM98A	hsa-mir-193b-3p	RTL10	hsa-mir-103a-3p	XPO7	hsa-mir-103a-3p	YAF2

Datos complementarios

Tabla complementaria 5.6 Genes diana de miRNAs modulados por una DM+AOVE después de un año de consumo

ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen
hsa-mir-103a-3p	ABCF2	hsa-mir-107	CSNK1G3	hsa-mir-107	GNAT1	hsa-mir-222-3p	MYC	hsa-mir-103a-3p	RAB1B	hsa-mir-222-3p	THOP1
hsa-mir-107	ABCF2	hsa-mir-22-3p	CSNK2A1	hsa-mir-103a-3p	GNG12	hsa-mir-34b-5p	MYC	hsa-mir-107	RAB1B	hsa-mir-21-5p	TIAM1
hsa-mir-103a-3p	ABL2	hsa-mir-103a-3p	CSNK2A1	hsa-mir-107	GNG12	hsa-mir-103a-3p	N4BP1	hsa-mir-103a-3p	RACGAP1	hsa-mir-22-3p	TIAM1
hsa-mir-107	ABL2	hsa-mir-107	CSNK2A1	hsa-mir-103a-3p	GNS	hsa-mir-107	N4BP1	hsa-mir-107	RACGAP1	hsa-mir-21-5p	TIMP3
hsa-mir-21-5p	ACTR2	hsa-mir-103a-3p	CYP2C8	hsa-mir-107	GNS	hsa-mir-103a-3p	NACC1	hsa-mir-103a-3p	RAD21	hsa-mir-103a-3p	TIMP3
hsa-mir-103a-3p	ACTR2	hsa-mir-107	CYP2C8	hsa-mir-103a-3p	GOLGA8B	hsa-mir-107	NACC1	hsa-mir-107	RAD21	hsa-mir-103a-3p	TJP1
hsa-mir-107	ACTR2	hsa-mir-21-5p	CYP4V2	hsa-mir-107	GOLGA8B	hsa-mir-103a-3p	NACC2	hsa-mir-103a-3p	RAD51	hsa-mir-107	TJP1
hsa-mir-103a-3p	ACVR2B	hsa-mir-151a-3p	CYP4V2	hsa-mir-103a-3p	GPCPD1	hsa-mir-107	NACC2	hsa-mir-107	RAD51	hsa-mir-103a-3p	TK1
hsa-mir-107	ACVR2B	hsa-mir-103a-3p	CYSLTR2	hsa-mir-107	GPCPD1	hsa-mir-21-5p	NFIA	hsa-mir-103a-3p	RBBP6	hsa-mir-107	TK1
hsa-mir-103a-3p	ADORA3	hsa-mir-107	CYSLTR2	hsa-mir-103a-3p	GPRC5A	hsa-mir-103a-3p	NFIA	hsa-mir-107	RBBP6	hsa-mir-103a-3p	TM4SF1
hsa-mir-107	ADORA3	hsa-mir-103a-3p	DAPK1	hsa-mir-107	GPRC5A	hsa-mir-107	NFIA	hsa-mir-103a-3p	RCC1	hsa-mir-107	TM4SF1
hsa-mir-215-5p	ago-02	hsa-mir-107	DAPK1	hsa-mir-103a-3p	GSG1	hsa-mir-21-5p	NIN	hsa-mir-107	RCC1	hsa-mir-103a-3p	TM7SF3
hsa-mir-222-3p	ago-02	hsa-mir-215-5p	DDX6	hsa-mir-107	GSG1	hsa-mir-103a-3p	NIN	hsa-mir-21-5p	RECK	hsa-mir-107	TM7SF3
hsa-mir-103a-3p	ago-02	hsa-mir-222-3p	DDX6	hsa-mir-103a-3p	HCFC2	hsa-mir-215-5p	NKRF	hsa-mir-103a-3p	RECK	hsa-mir-21-5p	TMEM170A
hsa-mir-107	ago-02	hsa-mir-103a-3p	DECR1	hsa-mir-107	HCFC2	hsa-mir-222-3p	NKRF	hsa-mir-103a-3p	REL	hsa-mir-103a-3p	TMEM170A
hsa-mir-21-5p	ago-02	hsa-mir-107	DECR1	hsa-mir-103a-3p	HDDC2	hsa-mir-103a-3p	NNT	hsa-mir-107	REL	hsa-mir-107	TMEM170A
hsa-mir-103a-3p	ago-02	hsa-mir-103a-3p	DEPDC1B	hsa-mir-107	HDDC2	hsa-mir-107	NNT	hsa-mir-103a-3p	RIMS3	hsa-mir-215-5p	TMEM2
hsa-mir-107	ago-02	hsa-mir-107	DEPDC1B	hsa-mir-21-5p	HIC2	hsa-mir-103a-3p	NPY4R	hsa-mir-107	RIMS3	hsa-mir-222-3p	TMEM2
hsa-mir-103a-3p	ago-03	hsa-mir-103a-3p	DHX33	hsa-mir-103a-3p	HIC2	hsa-mir-107	NPY4R	hsa-mir-21-5p	RMND5A	hsa-mir-215-5p	TMEM246
hsa-mir-107	ago-03	hsa-mir-107	DHX33	hsa-mir-107	HIC2	hsa-mir-103a-3p	NRBP1	hsa-mir-22-3p	RMND5A	hsa-mir-34b-5p	TMEM246
hsa-mir-103a-3p	ALDH3B1	hsa-mir-215-5p	DICER1	hsa-mir-21-5p	HIF1A	hsa-mir-107	NRBP1	hsa-mir-103a-3p	RNF168	hsa-mir-21-5p	TNPO1
hsa-mir-107	ALDH3B1	hsa-mir-222-3p	DICER1	hsa-mir-22-3p	HIF1A	hsa-mir-103a-3p	NUCKS1	hsa-mir-107	RNF168	hsa-mir-151a-3p	TNPO1
hsa-mir-21-5p	ALMS1	hsa-mir-21-5p	DICER1	hsa-mir-107	HIF1A	hsa-mir-107	NUCKS1	hsa-mir-103a-3p	RPS24	hsa-mir-21-5p	TNRC6B
hsa-mir-22-3p	ALMS1	hsa-mir-103a-3p	DICER1	hsa-mir-151a-3p	HIF1A	hsa-mir-21-5p	NUFIP2	hsa-mir-107	RPS24	hsa-mir-103a-3p	TNRC6B
hsa-mir-103a-3p	AMOT	hsa-mir-107	DICER1	hsa-mir-21-5p	HMGB1	hsa-mir-103a-3p	NUFIP2	hsa-mir-103a-3p	RPS6KB1	hsa-mir-107	TNRC6B
hsa-mir-107	AMOT	hsa-mir-103a-3p	DIEXF	hsa-mir-22-3p	HMGB1	hsa-mir-103a-3p	NUMB	hsa-mir-107	RPS6KB1	hsa-mir-103a-3p	TRIM35

Datos complementarios

hsa-mir-103a-3p	ANKFY1	hsa-mir-151a-3p	DIEXF	hsa-mir-103a-3p	HNRNPA2B1	hsa-mir-107	NUMB	hsa-mir-22-3p	RPSA	hsa-mir-107	TRIM35
hsa-mir-107	ANKFY1	hsa-mir-103a-3p	DMPK	hsa-mir-107	HNRNPA2B1	hsa-mir-103a-3p	NUP50	hsa-mir-107	RPSA	hsa-mir-103a-3p	TRIQQ
hsa-mir-103a-3p	ARGLU1	hsa-mir-107	DMPK	hsa-mir-215-5p	HOXA13	hsa-mir-107	NUP50	hsa-mir-103a-3p	RPSAP58	hsa-mir-107	TRIQQ
hsa-mir-107	ARGLU1	hsa-mir-21-5p	DMTF1	hsa-mir-222-3p	HOXA13	hsa-mir-103a-3p	NUS1	hsa-mir-107	RPSAP58	hsa-mir-103a-3p	TSC22D2
hsa-mir-103a-3p	ARIH1	hsa-mir-103a-3p	DMTF1	hsa-mir-103a-3p	HPRT1	hsa-mir-107	NUS1	hsa-mir-21-5p	RRAGC	hsa-mir-107	TSC22D2
hsa-mir-107	ARIH1	hsa-mir-103a-3p	DNAJA1	hsa-mir-107	HPRT1	hsa-mir-103a-3p	ODF2L	hsa-mir-103a-3p	RRAGC	hsa-mir-21-5p	TTC33
hsa-mir-103a-3p	ASH1L	hsa-mir-107	DNAJA1	hsa-mir-103a-3p	IDH3A	hsa-mir-107	ODF2L	hsa-mir-107	RRAGC	hsa-mir-22-3p	TTC33
hsa-mir-107	ASH1L	hsa-mir-103a-3p	DNAJC10	hsa-mir-107	IDH3A	hsa-mir-103a-3p	OGT	hsa-mir-103a-3p	RS1	hsa-mir-103a-3p	TTLL5
hsa-mir-103a-3p	ATG12	hsa-mir-107	DNAJC10	hsa-mir-215-5p	IFNLR1	hsa-mir-107	OGT	hsa-mir-107	RS1	hsa-mir-107	TTLL5
hsa-mir-107	ATG12	hsa-mir-103a-3p	DOCK11	hsa-mir-34b-5p	IFNLR1	hsa-mir-103a-3p	OPRM1	hsa-mir-103a-3p	RSL1D1	hsa-mir-103a-3p	TULP4
hsa-mir-103a-3p	ATG14	hsa-mir-107	DOCK11	hsa-mir-215-5p	IGF1R	hsa-mir-107	OPRM1	hsa-mir-107	RSL1D1	hsa-mir-107	TULP4
hsa-mir-107	ATG14	hsa-mir-103a-3p	DST	hsa-mir-34b-5p	IGF1R	hsa-mir-215-5p	ORC4	hsa-mir-103a-3p	RUNX1T1	hsa-mir-103a-3p	TWF1
hsa-mir-103a-3p	ATP13A3	hsa-mir-107	DST	hsa-mir-103a-3p	IGSF3	hsa-mir-34b-5p	ORC4	hsa-mir-107	RUNX1T1	hsa-mir-107	TWF1
hsa-mir-107	ATP13A3	hsa-mir-103a-3p	DUSP14	hsa-mir-107	IGSF3	hsa-mir-21-5p	ORC4	hsa-mir-103a-3p	SALL1	hsa-mir-103a-3p	UBE2B
hsa-mir-103a-3p	AXIN2	hsa-mir-107	DUSP14	hsa-mir-22-3p	INSIG1	hsa-mir-103a-3p	ORC4	hsa-mir-107	SALL1	hsa-mir-107	UBE2B
hsa-mir-107	AXIN2	hsa-mir-103a-3p	DYRK2	hsa-mir-103a-3p	INSIG1	hsa-mir-107	ORC4	hsa-mir-103a-3p	SEMA6A	hsa-mir-103a-3p	UBE2Q1
hsa-mir-103a-3p	B3GNT2	hsa-mir-107	DYRK2	hsa-mir-107	INSIG1	hsa-mir-215-5p	OSBPL10	hsa-mir-107	SEMA6A	hsa-mir-107	UBE2Q1
hsa-mir-107	B3GNT2	hsa-mir-222-3p	DYRK3	hsa-mir-215-5p	IRAK1	hsa-mir-222-3p	OSBPL10	hsa-mir-21-5p	SERPINB5	hsa-mir-21-5p	UBR3
hsa-mir-103a-3p	BAZ2A	hsa-mir-34b-5p	DYRK3	hsa-mir-222-3p	IRAK1	hsa-mir-21-5p	OSBPL3	hsa-mir-103a-3p	SERPINB5	hsa-mir-103a-3p	UBR3
hsa-mir-107	BAZ2A	hsa-mir-21-5p	E2F2	hsa-mir-21-5p	IREB2	hsa-mir-103a-3p	OSBPL3	hsa-mir-107	SERPINB5	hsa-mir-107	UBR3
hsa-mir-215-5p	BCL2	hsa-mir-22-3p	E2F2	hsa-mir-151a-3p	IREB2	hsa-mir-103a-3p	OTUD7B	hsa-mir-215-5p	SERTAD4	hsa-mir-21-5p	UBR5
hsa-mir-34b-5p	BCL2	hsa-mir-22-3p	EDC3	hsa-mir-103a-3p	ITGA2	hsa-mir-107	OTUD7B	hsa-mir-222-3p	SERTAD4	hsa-mir-22-3p	UBR5
hsa-mir-21-5p	BCL2	hsa-mir-103a-3p	EDC3	hsa-mir-107	ITGA2	hsa-mir-103a-3p	PAFAH1B2	hsa-mir-21-5p	SETD1B	hsa-mir-103a-3p	USP42
hsa-mir-103a-3p	BCL2	hsa-mir-103a-3p	EFTUD2	hsa-mir-21-5p	IVNS1ABP	hsa-mir-107	PAFAH1B2	hsa-mir-103a-3p	SETD1B	hsa-mir-107	USP42
hsa-mir-215-5p	BCL2L11	hsa-mir-107	EFTUD2	hsa-mir-103a-3p	IVNS1ABP	hsa-mir-21-5p	PAG1	hsa-mir-107	SETD1B	hsa-mir-103a-3p	VCAN
hsa-mir-222-3p	BCL2L11	hsa-mir-103a-3p	EI24	hsa-mir-103a-3p	JOSD1	hsa-mir-103a-3p	PAG1	hsa-mir-21-5p	SFXN1	hsa-mir-107	VCAN
hsa-mir-215-5p	BRWD1	hsa-mir-107	EI24	hsa-mir-107	JOSD1	hsa-mir-107	PAG1	hsa-mir-22-3p	SFXN1	hsa-mir-21-5p	VEGFA
hsa-mir-222-3p	BRWD1	hsa-mir-21-5p	EI1AX	hsa-mir-103a-3p	KDELR1	hsa-mir-215-5p	PAPD7	hsa-mir-103a-3p	SH3BP5	hsa-mir-107	VEGFA
hsa-mir-103a-3p	BTLA	hsa-mir-103a-3p	EI1AX	hsa-mir-107	KDELR1	hsa-mir-34b-5p	PAPD7	hsa-mir-151a-3p	SH3BP5	hsa-mir-103a-3p	VPS4A

Datos complementarios

hsa-mir-107	BTLA	hsa-mir-107	EIF1AX	hsa-mir-103a-3p	KIF23	hsa-mir-103a-3p	PAWR	hsa-mir-21-5p	SLAIN2	hsa-mir-107	VPS4A
hsa-mir-21-5p	BTN3A3	hsa-mir-103a-3p	ELK4	hsa-mir-107	KIF23	hsa-mir-107	PAWR	hsa-mir-103a-3p	SLAIN2	hsa-mir-21-5p	WNK3
hsa-mir-22-3p	BTN3A3	hsa-mir-107	ELK4	hsa-mir-215-5p	KIF5C	hsa-mir-103a-3p	PDZD8	hsa-mir-107	SLAIN2	hsa-mir-151a-3p	WNK3
hsa-mir-215-5p	C12orf65	hsa-mir-103a-3p	EML4	hsa-mir-222-3p	KIF5C	hsa-mir-107	PDZD8	hsa-mir-215-5p	SLC25A51	hsa-mir-215-5p	XIAP
hsa-mir-222-3p	C12orf65	hsa-mir-107	EML4	hsa-mir-103a-3p	KLF4	hsa-mir-103a-3p	PEA15	hsa-mir-222-3p	SLC25A51	hsa-mir-34b-5p	XIAP
hsa-mir-103a-3p	C16orf58	hsa-mir-103a-3p	EN2	hsa-mir-107	KLF4	hsa-mir-107	PEA15	hsa-mir-103a-3p	SLC28A1	hsa-mir-103a-3p	XPC
hsa-mir-107	C16orf58	hsa-mir-107	EN2	hsa-mir-215-5p	KLHL8	hsa-mir-103a-3p	PER1	hsa-mir-107	SLC28A1	hsa-mir-107	XPC
hsa-mir-103a-3p	C16orf72	hsa-mir-103a-3p	ENPP2	hsa-mir-222-3p	KLHL8	hsa-mir-107	PER1	hsa-mir-103a-3p	SLC2A3	hsa-mir-103a-3p	YAF2
hsa-mir-107	C16orf72	hsa-mir-107	ENPP2	hsa-mir-103a-3p	L2HGDH	hsa-mir-103a-3p	PHKA1	hsa-mir-107	SLC2A3	hsa-mir-107	YAF2
hsa-mir-103a-3p	C9orf62	hsa-mir-103a-3p	ENTPD1	hsa-mir-107	L2HGDH	hsa-mir-107	PHKA1	hsa-mir-103a-3p	SLC30A7	hsa-mir-103a-3p	YIPF6
hsa-mir-107	C9orf62	hsa-mir-107	ENTPD1	hsa-mir-21-5p	LAMP2	hsa-mir-21-5p	PIK3C2A	hsa-mir-107	SLC30A7	hsa-mir-107	YIPF6
hsa-mir-103a-3p	CAB39	hsa-mir-21-5p	ERBB2	hsa-mir-103a-3p	LAMP2	hsa-mir-22-3p	PIK3C2A	hsa-mir-21-5p	SLC9A6	hsa-mir-103a-3p	YRDC
hsa-mir-107	CAB39	hsa-mir-22-3p	ERBB2	hsa-mir-103a-3p	LASP1	hsa-mir-21-5p	PIK3R1	hsa-mir-103a-3p	SLC9A6	hsa-mir-107	YRDC
hsa-mir-103a-3p	CALU	hsa-mir-215-5p	ERCC6L	hsa-mir-107	LASP1	hsa-mir-103a-3p	PIK3R1	hsa-mir-103a-3p	SLCO3A1	hsa-mir-103a-3p	YTHDC1
hsa-mir-107	CALU	hsa-mir-222-3p	ERCC6L	hsa-mir-21-5p	LATS1	hsa-mir-107	PIK3R1	hsa-mir-107	SLCO3A1	hsa-mir-107	YTHDC1
hsa-mir-103a-3p	CAPZA2	hsa-mir-103a-3p	ERN1	hsa-mir-103a-3p	LATS1	hsa-mir-103a-3p	PLAG1	hsa-mir-21-5p	SMAD7	hsa-mir-103a-3p	YWHAH
hsa-mir-107	CAPZA2	hsa-mir-107	ERN1	hsa-mir-103a-3p	LBR	hsa-mir-107	PLAG1	hsa-mir-21-5p	Smad7	hsa-mir-107	YWHAH
hsa-mir-103a-3p	CAV1	hsa-mir-21-5p	EXOC5	hsa-mir-107	LBR	hsa-mir-21-5p	PLEKHA1	hsa-mir-103a-3p	SMAD7	hsa-mir-21-5p	ZADH2
hsa-mir-107	CAV1	hsa-mir-103a-3p	EXOC5	hsa-mir-103a-3p	LCOR	hsa-mir-103a-3p	PLEKHA1	hsa-mir-103a-3p	SMARCA5	hsa-mir-107	ZADH2
hsa-mir-215-5p	CCDC47	hsa-mir-103a-3p	FAM103A1	hsa-mir-107	LCOR	hsa-mir-107	PLEKHA1	hsa-mir-107	SMARCA5	hsa-mir-103a-3p	ZBTB10
hsa-mir-222-3p	CCDC47	hsa-mir-107	FAM103A1	hsa-mir-21-5p	LIN7C	hsa-mir-21-5p	PLEKHA2	hsa-mir-103a-3p	SMARCE1	hsa-mir-107	ZBTB10
hsa-mir-103a-3p	CCDC83	hsa-mir-215-5p	FAM126B	hsa-mir-22-3p	LIN7C	hsa-mir-151a-3p	PLEKHA2	hsa-mir-107	SMARCE1	hsa-mir-21-5p	ZBTB38
hsa-mir-107	CCDC83	hsa-mir-222-3p	FAM126B	hsa-mir-103a-3p	LIN7C	hsa-mir-103a-3p	PLEKHF2	hsa-mir-215-5p	SMC2	hsa-mir-103a-3p	ZBTB38
hsa-mir-103a-3p	CCNE1	hsa-mir-103a-3p	FAM229B	hsa-mir-107	LIN7C	hsa-mir-107	PLEKHF2	hsa-mir-222-3p	SMC2	hsa-mir-107	ZBTB38
hsa-mir-107	CCNE1	hsa-mir-107	FAM229B	hsa-mir-103a-3p	LRIF1	hsa-mir-103a-3p	PNISR	hsa-mir-103a-3p	SNCG	hsa-mir-151a-3p	ZBTB38
hsa-mir-151a-3p	CCNE1	hsa-mir-103a-3p	FAM49A	hsa-mir-107	LRIF1	hsa-mir-107	PNISR	hsa-mir-107	SNCG	hsa-mir-21-5p	ZBTB8A
hsa-mir-103a-3p	CCNT1	hsa-mir-107	FAM49A	hsa-mir-103a-3p	LUC7L	hsa-mir-103a-3p	POLD3	hsa-mir-103a-3p	SNTB2	hsa-mir-103a-3p	ZBTB8A
hsa-mir-107	CCNT1	hsa-mir-103a-3p	FAM98A	hsa-mir-107	LUC7L	hsa-mir-107	POLD3	hsa-mir-107	SNTB2	hsa-mir-103a-3p	ZCCHC14
hsa-mir-103a-3p	CD180	hsa-mir-107	FAM98A	hsa-mir-215-5p	MACF1	hsa-mir-103a-3p	POLDIP2	hsa-mir-21-5p	SOWAHC	hsa-mir-107	ZCCHC14

Datos complementarios

hsa-mir-107	CD180	hsa-mir-103a-3p	FAM9C	hsa-mir-222-3p	MACF1	hsa-mir-107	POLDIP2	hsa-mir-103a-3p	SOWAHC	hsa-mir-103a-3p	ZDHHC16
hsa-mir-103a-3p	CDADC1	hsa-mir-107	FAM9C	hsa-mir-103a-3p	MAP3K7	hsa-mir-21-5p	PPARA	hsa-mir-107	SOWAHC	hsa-mir-107	ZDHHC16
hsa-mir-107	CDADC1	hsa-mir-215-5p	FBXW2	hsa-mir-107	MAP3K7	hsa-mir-22-3p	PPARA	hsa-mir-21-5p	SP1	hsa-mir-215-5p	ZEB2
hsa-mir-21-5p	CDC25A	hsa-mir-222-3p	FBXW2	hsa-mir-215-5p	MCM3	hsa-mir-103a-3p	PPIG	hsa-mir-22-3p	SP1	hsa-mir-222-3p	ZEB2
hsa-mir-103a-3p	CDC25A	hsa-mir-103a-3p	FBXW7	hsa-mir-222-3p	MCM3	hsa-mir-107	PPIG	hsa-mir-21-5p	SPATS2L	hsa-mir-215-5p	ZFP1
hsa-mir-103a-3p	CDC42SE2	hsa-mir-107	FBXW7	hsa-mir-103a-3p	MCM7	hsa-mir-103a-3p	PPIL1	hsa-mir-103a-3p	SPATS2L	hsa-mir-222-3p	ZFP1
hsa-mir-107	CDC42SE2	hsa-mir-103a-3p	FCF1	hsa-mir-107	MCM7	hsa-mir-107	PPIL1	hsa-mir-21-5p	SPG11	hsa-mir-215-5p	ZFP30
hsa-mir-103a-3p	CDCA4	hsa-mir-107	FCF1	hsa-mir-21-5p	MDM4	hsa-mir-103a-3p	PPP1R16B	hsa-mir-22-3p	SPG11	hsa-mir-222-3p	ZFP30
hsa-mir-107	CDCA4	hsa-mir-103a-3p	FGF2	hsa-mir-103a-3p	MDM4	hsa-mir-107	PPP1R16B	hsa-mir-21-5p	SREK1	hsa-mir-215-5p	ZMYND11
hsa-mir-103a-3p	CDK1	hsa-mir-107	FGF2	hsa-mir-107	MDM4	hsa-mir-103a-3p	PPP2CA	hsa-mir-103a-3p	SREK1	hsa-mir-222-3p	ZMYND11
hsa-mir-107	CDK1	hsa-mir-21-5p	FGFRL1	hsa-mir-103a-3p	MED13	hsa-mir-107	PPP2CA	hsa-mir-107	SREK1	hsa-mir-103a-3p	ZNF100
hsa-mir-222-3p	CDK6	hsa-mir-103a-3p	FGFRL1	hsa-mir-151a-3p	MED13	hsa-mir-103a-3p	PPP2R5C	hsa-mir-103a-3p	SRSF1	hsa-mir-107	ZNF100
hsa-mir-34b-5p	CDK6	hsa-mir-107	FGFRL1	hsa-mir-21-5p	MEGF9	hsa-mir-107	PPP2R5C	hsa-mir-107	SRSF1	hsa-mir-21-5p	ZNF217
hsa-mir-21-5p	CDK6	hsa-mir-21-5p	FKBP5	hsa-mir-151a-3p	MEGF9	hsa-mir-103a-3p	PPP6C	hsa-mir-222-3p	SRSF2	hsa-mir-22-3p	ZNF217
hsa-mir-22-3p	CDK6	hsa-mir-22-3p	FKBP5	hsa-mir-21-5p	MIB1	hsa-mir-107	PPP6C	hsa-mir-34b-5p	SRSF2	hsa-mir-103a-3p	ZNF273
hsa-mir-103a-3p	CDK6	hsa-mir-215-5p	FOS	hsa-mir-103a-3p	MIB1	hsa-mir-103a-3p	PPP6R3	hsa-mir-215-5p	SS18	hsa-mir-107	ZNF273
hsa-mir-107	CDK6	hsa-mir-222-3p	FOS	hsa-mir-22-3p	MIS18BP1	hsa-mir-107	PPP6R3	hsa-mir-222-3p	SS18	hsa-mir-103a-3p	ZNF284
hsa-mir-103a-3p	CDV3	hsa-mir-103a-3p	FOXC1	hsa-mir-103a-3p	MIS18BP1	hsa-mir-222-3p	PRICKLE4	hsa-mir-103a-3p	SSU72	hsa-mir-107	ZNF284
hsa-mir-107	CDV3	hsa-mir-107	FOXC1	hsa-mir-107	MIS18BP1	hsa-mir-34b-5p	PRICKLE4	hsa-mir-107	SSU72	hsa-mir-103a-3p	ZNF449
hsa-mir-222-3p	CERS2	hsa-mir-21-5p	FOXO1	hsa-mir-103a-3p	MPDU1	hsa-mir-21-5p	PRKAB2	hsa-mir-103a-3p	STK38	hsa-mir-107	ZNF449
hsa-mir-34b-5p	CERS2	hsa-mir-107	FOXO1	hsa-mir-107	MPDU1	hsa-mir-103a-3p	PRKAB2	hsa-mir-107	STK38	hsa-mir-21-5p	ZNF460
hsa-mir-21-5p	CKAP5	hsa-mir-215-5p	FUBP1	hsa-mir-103a-3p	MPLKIP	hsa-mir-21-5p	PRKCE	hsa-mir-103a-3p	STX6	hsa-mir-22-3p	ZNF460
hsa-mir-103a-3p	CKAP5	hsa-mir-222-3p	FUBP1	hsa-mir-107	MPLKIP	hsa-mir-107	PRKCE	hsa-mir-107	STX6	hsa-mir-103a-3p	ZNF585B
hsa-mir-103a-3p	CKMT1A	hsa-mir-21-5p	FUBP1	hsa-mir-103a-3p	MRPL51	hsa-mir-21-5p	PRR14L	hsa-mir-103a-3p	SUN2	hsa-mir-107	ZNF585B
hsa-mir-107	CKMT1A	hsa-mir-22-3p	FUBP1	hsa-mir-107	MRPL51	hsa-mir-103a-3p	PRR14L	hsa-mir-107	SUN2	hsa-mir-103a-3p	ZNF606
hsa-mir-103a-3p	CLIP1	hsa-mir-103a-3p	FURIN	hsa-mir-103a-3p	MT1E	hsa-mir-107	PRR14L	hsa-mir-103a-3p	SYNRG	hsa-mir-107	ZNF606
hsa-mir-107	CLIP1	hsa-mir-107	FURIN	hsa-mir-107	MT1E	hsa-mir-21-5p	PTEN	hsa-mir-107	SYNRG	hsa-mir-103a-3p	ZNF623
hsa-mir-21-5p	CLOCK	hsa-mir-21-5p	FZD6	hsa-mir-215-5p	MTDH	hsa-mir-22-3p	PTEN	hsa-mir-103a-3p	TAF13	hsa-mir-107	ZNF623
hsa-mir-107	CLOCK	hsa-mir-103a-3p	FZD6	hsa-mir-34b-5p	MTDH	hsa-mir-103a-3p	PTEN	hsa-mir-107	TAF13	hsa-mir-215-5p	ZNF652

Datos complementarios

hsa-mir-103a-3p	CNNM2	hsa-mir-107	FZD6	hsa-mir-103a-3p	MTFR1L	hsa-mir-107	PTEN	hsa-mir-103a-3p	TARBP2	hsa-mir-222-3p	ZNF652
hsa-mir-107	CNNM2	hsa-mir-103a-3p	G3BP2	hsa-mir-107	MTFR1L	hsa-mir-21-5p	PTPN3	hsa-mir-107	TARBP2	hsa-mir-103a-3p	ZNF680
hsa-mir-21-5p	CPEB3	hsa-mir-107	G3BP2	hsa-mir-22-3p	MTHFR	hsa-mir-103a-3p	PTPN3	hsa-mir-22-3p	TBC1D12	hsa-mir-107	ZNF680
hsa-mir-103a-3p	CPEB3	hsa-mir-103a-3p	GABRB1	hsa-mir-103a-3p	MTHFR	hsa-mir-21-5p	PURA	hsa-mir-103a-3p	TBC1D12	hsa-mir-222-3p	ZNF708
hsa-mir-107	CPEB3	hsa-mir-107	GABRB1	hsa-mir-103a-3p	MTMR3	hsa-mir-103a-3p	PURA	hsa-mir-103a-3p	TBPL1	hsa-mir-34b-5p	ZNF708
hsa-mir-215-5p	CPSF6	hsa-mir-103a-3p	GCC1	hsa-mir-107	MTMR3	hsa-mir-107	PURA	hsa-mir-107	TBPL1	hsa-mir-21-5p	ZRANB1
hsa-mir-222-3p	CPSF6	hsa-mir-107	GCC1	hsa-mir-215-5p	MYB	hsa-mir-21-5p	PURB	hsa-mir-103a-3p	TBRG1	hsa-mir-103a-3p	ZRANB1
hsa-mir-103a-3p	CREBRF	hsa-mir-103a-3p	GLP2R	hsa-mir-34b-5p	MYB	hsa-mir-103a-3p	PURB	hsa-mir-107	TBRG1		
hsa-mir-107	CREBRF	hsa-mir-107	GLP2R	hsa-mir-103a-3p	MYB	hsa-mir-107	PURB	hsa-mir-21-5p	TGFBR3		
hsa-mir-103a-3p	CRKL	hsa-mir-103a-3p	GNAI3	hsa-mir-107	MYB	hsa-mir-151a-3p	PURB	hsa-mir-103a-3p	TGFBR3		
hsa-mir-107	CRKL	hsa-mir-107	GNAI3	hsa-mir-103a-3p	MYBPC1	hsa-mir-103a-3p	RAB10	hsa-mir-107	TGFBR3		
hsa-mir-103a-3p	CSNK1G3	hsa-mir-103a-3p	GNAT1	hsa-mir-107	MYBPC1	hsa-mir-107	RAB10	hsa-mir-215-5p	THOP1		

Tabla complementaria 5.7 Genes diana de miRNAs modulados por una DM+FS después de un año de consumo

ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen	ID	Gen
hsa-mir-17-5p	ago-01	hsa-mir-20a-5p	CCDC198	hsa-mir-103a-3p	ELK4	hsa-mir-20b-5p	HMGB1	hsa-mir-20b-5p	MIDN	hsa-mir-17-5p	POGZ	hsa-mir-215-5p	SGCB
hsa-mir-20a-5p	ago-01	hsa-mir-106a-5p	CCDC198	hsa-mir-106a-5p	ELK4	hsa-mir-193b-3p	HMGB1	hsa-mir-17-5p	MINK1	hsa-mir-20a-5p	POGZ	hsa-mir-17-5p	SGMS1
hsa-mir-103a-3p	ago-01	hsa-mir-20b-5p	CCDC198	hsa-mir-107	ELK4	hsa-mir-17-5p	HMGB2	hsa-mir-20a-5p	MINK1	hsa-mir-103a-3p	POLD3	hsa-mir-20a-5p	SGMS1
hsa-mir-106a-5p	ago-01	hsa-mir-17-5p	CCDC30	hsa-mir-20b-5p	ELK4	hsa-mir-20a-5p	HMGB2	hsa-mir-106a-5p	MINK1	hsa-mir-107	POLD3	hsa-mir-106a-5p	SGMS1
hsa-mir-107	ago-01	hsa-mir-20a-5p	CCDC30	hsa-mir-17-5p	ELMO2	hsa-mir-23a-3p	HMGB2	hsa-mir-222-3p	MINK1	hsa-mir-103a-3p	POLDIP2	hsa-mir-20b-5p	SGMS1
hsa-mir-34b-5p	ago-01	hsa-mir-106a-5p	CCDC30	hsa-mir-193b-3p	ELMO2	hsa-mir-106a-5p	HMGB2	hsa-mir-20b-5p	MINK1	hsa-mir-107	POLDIP2	hsa-mir-17-5p	SGPL1
hsa-mir-20b-5p	ago-01	hsa-mir-20b-5p	CCDC30	hsa-mir-17-5p	ELMSAN1	hsa-mir-20b-5p	HMGB2	hsa-mir-17-5p	MINOS1-NBL1	hsa-mir-222-3p	POLE	hsa-mir-20a-5p	SGPL1
hsa-mir-193b-3p	ago-01	hsa-mir-17-5p	CCDC47	hsa-mir-20a-5p	ELMSAN1	hsa-mir-17-5p	HMGB3	hsa-mir-20a-5p	MINOS1-NBL1	hsa-mir-193b-3p	POLE	hsa-mir-106a-5p	SGPL1
hsa-mir-21-5p	ago-02	hsa-mir-20a-5p	CCDC47	hsa-mir-29c-3p	ELMSAN1	hsa-mir-20a-5p	HMGB3	hsa-mir-106a-5p	MINOS1-NBL1	hsa-mir-17-5p	POLM	hsa-mir-20b-5p	SGPL1
hsa-mir-103a-3p	ago-02	hsa-mir-106a-5p	CCDC47	hsa-mir-20b-5p	ELMSAN1	hsa-mir-21-5p	HMGB3	hsa-mir-20b-5p	MINOS1-NBL1	hsa-mir-20a-5p	POLM	hsa-mir-17-5p	SGTB
hsa-mir-107	ago-02	hsa-mir-215-5p	CCDC47	hsa-mir-215-5p	ELOA	hsa-mir-106a-5p	HMGB3	hsa-mir-10a-5p	MIS12	hsa-mir-106a-5p	POLM	hsa-mir-20a-5p	SGTB
hsa-mir-215-5p	ago-02	hsa-mir-222-3p	CCDC47	hsa-mir-193b-3p	ELOA	hsa-mir-20b-5p	HMGB3	hsa-mir-215-5p	MIS12	hsa-mir-20b-5p	POLM	hsa-mir-21-5p	SGTB
hsa-mir-222-3p	ago-02	hsa-mir-17-5p	CCDC6	hsa-mir-320b	ELOA	hsa-mir-29c-3p	HMGCRC	hsa-mir-22-3p	MIS18BP1	hsa-mir-17-5p	POLQ	hsa-mir-106a-5p	SGTB
hsa-mir-17-5p	sep-02	hsa-mir-20a-5p	CCDC6	hsa-mir-17-5p	ELOC	hsa-mir-193b-3p	HMGCRC	hsa-mir-103a-3p	MIS18BP1	hsa-mir-20a-5p	POLQ	hsa-mir-20b-5p	SGTB
hsa-mir-20a-5p	sep-02	hsa-mir-28-5p	CCDC6	hsa-mir-20a-5p	ELOC	hsa-mir-23a-3p	HMGCRC	hsa-mir-107	MIS18BP1	hsa-mir-20b-5p	POLQ	hsa-mir-215-5p	SH3BP4
hsa-mir-21-5p	sep-02	hsa-mir-106a-5p	CCDC6	hsa-mir-106a-5p	ELOC	hsa-mir-210-3p	HMGCRC	hsa-mir-215-5p	MIS18BP1	hsa-mir-193b-3p	POLQ	hsa-mir-193b-3p	SH3BP4
hsa-mir-23a-3p	sep-02	hsa-mir-20b-5p	CCDC6	hsa-mir-20b-5p	ELOC	hsa-mir-1224-5p	HMGCRC	hsa-mir-17-5p	MIXL1	hsa-mir-17-5p	POLR1B	hsa-mir-21-5p	SH3BP5
hsa-mir-106a-5p	sep-02	hsa-mir-17-5p	CCDC71L	hsa-mir-21-5p	ELOVL7	hsa-mir-23a-3p	HMGN2	hsa-mir-20a-5p	MIXL1	hsa-mir-20a-5p	POLR1B	hsa-mir-20a-5p	SH3BP5
hsa-mir-20b-5p	sep-02	hsa-mir-20a-5p	CCDC71L	hsa-mir-10a-5p	ELOVL7	hsa-mir-10a-5p	HMGN2	hsa-mir-106a-5p	MIXL1	hsa-mir-106a-5p	POLR1B	hsa-mir-103a-3p	SH3BP5
hsa-mir-17-5p	ago-03	hsa-mir-106a-5p	CCDC71L	hsa-mir-17-5p	ELP2	hsa-mir-23a-3p	HNFB1	hsa-mir-20b-5p	MIXL1	hsa-mir-20b-5p	POLR1B	hsa-mir-106a-5p	SH3BP5
hsa-mir-20a-5p	ago-03	hsa-mir-20b-5p	CCDC71L	hsa-mir-1224-5p	ELP2	hsa-mir-215-5p	HNFB1	hsa-mir-17-5p	MKI67	hsa-mir-17-5p	POLR3A	hsa-mir-151a-3p	SH3BP5
hsa-mir-103a-3p	ago-03	hsa-mir-103a-3p	CCDC83	hsa-mir-10a-5p	EMB	hsa-mir-103a-3p	HNRNPA2B1	hsa-mir-215-5p	MKI67	hsa-mir-20a-5p	POLR3A	hsa-mir-20b-5p	SH3BP5
hsa-mir-106a-5p	ago-03	hsa-mir-107	CCDC83	hsa-mir-151a-3p	EMB	hsa-mir-107	HNRNPA2B1	hsa-mir-215-5p	MKL2	hsa-mir-106a-5p	POLR3A	hsa-mir-193b-3p	SH3BP5
hsa-mir-107	ago-03	hsa-mir-17-5p	CCL1	hsa-mir-17-5p	EMC1	hsa-mir-21-5p	HNRNPH1	hsa-mir-29c-3p	MKL2	hsa-mir-10a-5p	POLR3A	hsa-mir-193b-3p	SH3GL1
hsa-mir-20b-5p	ago-03	hsa-mir-20a-5p	CCL1	hsa-mir-20a-5p	EMC1	hsa-mir-222-3p	HNRNPH1	hsa-mir-17-5p	MKNK2	hsa-mir-20b-5p	POLR3A	hsa-mir-320b	SH3GL1
hsa-mir-20a-5p	ago-04	hsa-mir-21-5p	CCL1	hsa-mir-106a-5p	EMC1	hsa-mir-193b-3p	HNRNPH1	hsa-mir-20a-5p	MKNK2	hsa-mir-17-5p	POLR3F	hsa-mir-17-5p	SH3GLB1
hsa-mir-21-5p	ago-04	hsa-mir-20b-5p	CCL1	hsa-mir-215-5p	EMC1	hsa-mir-17-5p	HNRNPR	hsa-mir-21-5p	MKNK2	hsa-mir-20a-5p	POLR3F	hsa-mir-20a-5p	SH3GLB1
hsa-mir-17-5p	sep-11	hsa-mir-17-5p	CCL5	hsa-mir-20b-5p	EMC1	hsa-mir-20a-5p	HNRNPR	hsa-mir-106a-5p	MKNK2	hsa-mir-106a-5p	POLR3F	hsa-mir-106a-5p	SH3GLB1
hsa-mir-222-3p	sep-11	hsa-mir-20a-5p	CCL5	hsa-mir-193b-3p	EMC1	hsa-mir-106a-5p	HNRNPR	hsa-mir-10a-5p	MKNK2	hsa-mir-20b-5p	POLR3F	hsa-mir-29c-3p	SH3GLB1
hsa-mir-17-5p	A1CF	hsa-mir-106a-5p	CCL5	hsa-mir-103a-3p	EML4	hsa-mir-20b-5p	HNRNPR	hsa-mir-20b-5p	MKNK2	hsa-mir-17-5p	POLR3G	hsa-mir-20b-5p	SH3GLB1
hsa-mir-20a-5p	A1CF	hsa-mir-20b-5p	CCL5	hsa-mir-107	EML4	hsa-mir-23a-3p	HNRNPUL1	hsa-mir-17-5p	MKRN1	hsa-mir-20a-5p	POLR3G	hsa-mir-17-5p	SHOC2
hsa-mir-106a-5p	A1CF	hsa-mir-22-3p	CCNA2	hsa-mir-17-5p	EMSY	hsa-mir-151a-3p	HNRNPUL1	hsa-mir-20a-5p	MKRN1	hsa-mir-20b-5p	POLR3G	hsa-mir-20a-5p	SHOC2
hsa-mir-20b-5p	A1CF	hsa-mir-29c-3p	CCNA2	hsa-mir-20a-5p	EMSY	hsa-mir-193b-3p	HNRNPUL1	hsa-mir-20b-5p	MKRN1	hsa-mir-103a-3p	POMGNT1	hsa-mir-103a-3p	SHOC2
hsa-mir-28-5p	AAAS	hsa-mir-193b-3p	CCNA2	hsa-mir-106a-5p	EMSY	hsa-mir-320b	HNRNPUL1	hsa-mir-17-5p	MLLT1	hsa-mir-222-3p	POMGNT1	hsa-mir-106a-5p	SHOC2
hsa-mir-193b-3p	AAAS	hsa-mir-17-5p	CCND1	hsa-mir-20b-5p	EMSY	hsa-mir-17-5p	HOOK3	hsa-mir-20a-5p	MLLT1	hsa-mir-21-5p	PPARA	hsa-mir-20b-5p	SHOC2
hsa-mir-10a-5p	TP11	hsa-mir-193b-3p	TP11	hsa-mir-320b	TP11	hsa-mir-17-5p	TPK1	hsa-mir-20a-5p	TPK1	hsa-mir-106a-5p	TPK1	hsa-mir-20b-5p	TPK1
hsa-mir-20b-5p	TPK1	hsa-mir-17-5p	TPM4	hsa-mir-20a-5p	TPM4	hsa-mir-28-5p	TPM4	hsa-mir-106a-5p	TPM4	hsa-mir-10a-5p	TPM4	hsa-mir-20b-5p	TPM4
hsa-mir-20b-5p	TPM4	hsa-mir-17-5p	TPM4	hsa-mir-20b-5p	TPM4	hsa-mir-17-5p	TPRG1L	hsa-mir-20a-5p	TPRG1L	hsa-mir-21-5p	TPRG1L	hsa-mir-106a-5p	TPRG1L
hsa-mir-20b-5p	TPRG1L	hsa-mir-20b-5p	TPRG1L	hsa-mir-20b-5p	TPRG1L	hsa-mir-20b-5p	TRA2B	hsa-mir-10a-5p	TRA2B	hsa-mir-17-5p	TRA2B	hsa-mir-20b-5p	TRA2B
hsa-mir-20b-5p	TRA2B	hsa-mir-17-5p	TRA2B	hsa-mir-10a-5p	TRA2B	hsa-mir-17-5p	TRAF3IP2	hsa-mir-20a-5p	TRAF3IP2	hsa-mir-106a-5p	TRAF3IP2	hsa-mir-20b-5p	TRAF3IP2
hsa-mir-20b-5p	TRAF3IP2	hsa-mir-17-5p	TRAP1	hsa-mir-222-3p	TRAP1	hsa-mir-193b-3p	TRAP1	hsa-mir-17-5p	TRAP1	hsa-mir-20a-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1
hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20b-5p	TRAP1	hsa-mir-20					

Datos complementarios

hsa-mir-17-5p	AAK1	hsa-mir-20a-5p	CCND1	hsa-mir-23a-3p	EN2	hsa-mir-20a-5p	HOOK3	hsa-mir-106a-5p	MLLT1	hsa-mir-22-3p	PPARA	hsa-mir-17-5p	SIK1	hsa-mir-106a-5p	TRAPPC2
hsa-mir-20a-5p	AAK1	hsa-mir-106a-5p	CCND1	hsa-mir-103a-3p	EN2	hsa-mir-106a-5p	HOOK3	hsa-mir-34b-5p	MLLT1	hsa-mir-20a-5p	PPARG	hsa-mir-20a-5p	SIK1	hsa-mir-20b-5p	TRAPPC2
hsa-mir-20b-5p	AAK1	hsa-mir-20b-5p	CCND1	hsa-mir-107	EN2	hsa-mir-20b-5p	HOOK3	hsa-mir-20b-5p	MLLT1	hsa-mir-215-5p	PPARG	hsa-mir-28-5p	SIK1	hsa-mir-21-5p	TRIM2
hsa-mir-17-5p	ABCA1	hsa-mir-193b-3p	CCND1	hsa-mir-21-5p	ENAH	hsa-mir-10a-5p	HOXA1	hsa-mir-17-5p	MLXIP	hsa-mir-20b-5p	PPARG	hsa-mir-106a-5p	SIK1	hsa-mir-10a-5p	TRIM2
hsa-mir-20a-5p	ABCA1	hsa-mir-17-5p	CCND2	hsa-mir-193b-3p	ENAH	hsa-mir-210-3p	HOXA1	hsa-mir-20a-5p	MLXIP	hsa-mir-21-5p	PPIF	hsa-mir-20b-5p	SIK1	hsa-mir-17-5p	TRIM32
hsa-mir-20b-5p	ABCA1	hsa-mir-20a-5p	CCND2	hsa-mir-103a-3p	ENPP2	hsa-mir-215-5p	HOXA13	hsa-mir-20b-5p	MLXIP	hsa-mir-193b-3p	PPIF	hsa-mir-17-5p	SIKE1	hsa-mir-20a-5p	TRIM32
hsa-mir-103a-3p	ABCF2	hsa-mir-29c-3p	CCND2	hsa-mir-107	ENPP2	hsa-mir-222-3p	HOXA13	hsa-mir-22-3p	MMMP14	hsa-mir-103a-3p	PPIG	hsa-mir-20a-5p	SIKE1	hsa-mir-20b-5p	TRIM32
hsa-mir-107	ABCF2	hsa-mir-103a-3p	CCNE1	hsa-mir-29c-3p	ENPP2	hsa-mir-103a-3p	HOXA3	hsa-mir-10a-5p	MMMP14	hsa-mir-107	PPIG	hsa-mir-20b-5p	SIKE1	hsa-mir-103a-3p	TRIM35
hsa-mir-193b-3p	ABCF2	hsa-mir-107	CCNE1	hsa-mir-103a-3p	ENPP4	hsa-mir-10a-5p	HOXA3	hsa-mir-17-5p	MMP2	hsa-mir-103a-3p	PPIL1	hsa-mir-17-5p	SIPA1L3	hsa-mir-107	TRIM35
hsa-mir-10a-5p	ABCG2	hsa-mir-215-5p	CCNE1	hsa-mir-215-5p	ENPP4	hsa-mir-210-3p	HOXA3	hsa-mir-21-5p	MMP2	hsa-mir-107	PPIL1	hsa-mir-106a-5p	SIPA1L3	hsa-mir-17-5p	TRIM37
hsa-mir-222-3p	ABCG2	hsa-mir-151a-3p	CCNE1	hsa-mir-17-5p	ENPP5	hsa-mir-17-5p	HOXA9	hsa-mir-29c-3p	MMP2	hsa-mir-17-5p	PPP1CA	hsa-mir-20a-5p	SIPA1L3	hsa-mir-20a-5p	TRIM37
hsa-mir-17-5p	ABCG8	hsa-mir-21-5p	CCNG1	hsa-mir-20a-5p	ENPP5	hsa-mir-210-3p	HOXA9	hsa-mir-17-5p	MNT	hsa-mir-215-5p	PPP1CA	hsa-mir-17-5p	SIRPA	hsa-mir-106a-5p	TRIM37
hsa-mir-20a-5p	ABCG8	hsa-mir-10a-5p	CCNG1	hsa-mir-106a-5p	ENPP5	hsa-mir-106a-5p	HOXC11	hsa-mir-210-3p	MNT	hsa-mir-103a-3p	PPP1R11	hsa-mir-20a-5p	SIRPA	hsa-mir-20b-5p	TRIM37
hsa-mir-106a-5p	ABCG8	hsa-mir-103a-3p	CCNT1	hsa-mir-20b-5p	ENPP5	hsa-mir-320b	HOXC11	hsa-mir-21-5p	MOAP1	hsa-mir-34b-5p	PPP1R11	hsa-mir-106a-5p	SIRPA	hsa-mir-17-5p	TRIM44
hsa-mir-20b-5p	ABCG8	hsa-mir-107	CCNT1	hsa-mir-103a-3p	ENTPD1	hsa-mir-17-5p	HOXD11	hsa-mir-215-5p	MOAP1	hsa-mir-10a-5p	PPP1R12A	hsa-mir-22-3p	SIRT1	hsa-mir-222-3p	TRIM44
hsa-mir-17-5p	ABHD15	hsa-mir-22-3p	CCNT2	hsa-mir-107	ENTPD1	hsa-mir-20a-5p	HOXD11	hsa-mir-17-5p	MORC1	hsa-mir-215-5p	PPP1R12A	hsa-mir-215-5p	SIRT1	hsa-mir-21-5p	TRIM59
hsa-mir-20a-5p	ABHD15	hsa-mir-29c-3p	CCNT2	hsa-mir-106a-5p	ENTPD1	hsa-mir-106a-5p	HOXD11	hsa-mir-20a-5p	MORC1	hsa-mir-29c-3p	PPP1R12B	hsa-mir-29c-3p	SIRT1	hsa-mir-23a-3p	TRIM59
hsa-mir-106a-5p	ABHD15	hsa-mir-215-5p	CCNY	hsa-mir-17-5p	ENTPD4	hsa-mir-20b-5p	HOXD11	hsa-mir-106a-5p	MORC1	hsa-mir-20a-5p	PPP1R12B	hsa-mir-215-5p	SKA1	hsa-mir-215-5p	TRIM59
hsa-mir-20b-5p	ABHD15	hsa-mir-193b-3p	CCNY	hsa-mir-20a-5p	ENTPD4	hsa-mir-103a-3p	HOXD13	hsa-mir-20b-5p	MORC1	hsa-mir-20b-5p	PPP1R12B	hsa-mir-193b-3p	SKA1	hsa-mir-17-5p	TRIM65
hsa-mir-17-5p	ABHD18	hsa-mir-17-5p	CCP110	hsa-mir-106a-5p	ENTPD4	hsa-mir-10a-5p	HOXD13	hsa-mir-17-5p	MORF4L1	hsa-mir-222-3p	PPP1R14C	hsa-mir-17-5p	SKI	hsa-mir-20a-5p	TRIM65
hsa-mir-20a-5p	ABHD18	hsa-mir-20a-5p	CCP110	hsa-mir-20b-5p	ENTPD4	hsa-mir-103a-3p	HPRT1	hsa-mir-20a-5p	MORF4L1	hsa-mir-29c-3p	PPP1R14C	hsa-mir-20a-5p	SKI	hsa-mir-106a-5p	TRIM65
hsa-mir-106a-5p	ABHD18	hsa-mir-20b-5p	CCP110	hsa-mir-17-5p	ENTPD7	hsa-mir-107	HPRT1	hsa-mir-28-5p	MORF4L1	hsa-mir-17-5p	PPP1R15B	hsa-mir-20b-5p	SKI	hsa-mir-20b-5p	TRIM65
hsa-mir-20b-5p	ABHD18	hsa-mir-193b-3p	CCP110	hsa-mir-20a-5p	ENTPD7	hsa-mir-193b-3p	HPRT1	hsa-mir-106a-5p	MORF4L1	hsa-mir-20a-5p	PPP1R15B	hsa-mir-17-5p	SKIL	hsa-mir-17-5p	TRIM71
hsa-mir-17-5p	ABHD2	hsa-mir-17-5p	CCSER2	hsa-mir-215-5p	ENTPD7	hsa-mir-17-5p	HS3ST1	hsa-mir-222-3p	MORF4L1	hsa-mir-106a-5p	PPP1R15B	hsa-mir-20a-5p	SKIL	hsa-mir-1224-5p	TRIM71
hsa-mir-20a-5p	ABHD2	hsa-mir-20a-5p	CCSER2	hsa-mir-20b-5p	ENTPD7	hsa-mir-20a-5p	HS3ST1	hsa-mir-29c-3p	MORF4L1	hsa-mir-10a-5p	PPP1R15B	hsa-mir-106a-5p	SKIL	hsa-mir-17-5p	TRIM8
hsa-mir-20b-5p	ABHD2	hsa-mir-20b-5p	CCSER2	hsa-mir-17-5p	EPAS1	hsa-mir-106a-5p	HS3ST1	hsa-mir-20b-5p	MORF4L1	hsa-mir-20b-5p	PPP1R15B	hsa-mir-20b-5p	SKIL	hsa-mir-20a-5p	TRIM8
hsa-mir-17-5p	ABI2	hsa-mir-103a-3p	CCT3	hsa-mir-20a-5p	EPAS1	hsa-mir-20b-5p	HS3ST1	hsa-mir-17-5p	MORF4L2	hsa-mir-103a-3p	PPP1R16B	hsa-mir-1246	SKIL	hsa-mir-20b-5p	TRIM8
hsa-mir-20a-5p	ABI2	hsa-mir-320b	CCT3	hsa-mir-17-5p	EPB41L2	hsa-mir-17-5p	HSP90AA1	hsa-mir-20a-5p	MORF4L2	hsa-mir-107	PPP1R16B	hsa-mir-17-5p	SLAIN2	hsa-mir-17-5p	TRIOBP
hsa-mir-106a-5p	ABI2	hsa-mir-103a-3p	CD180	hsa-mir-10a-5p	EPB41L2	hsa-mir-23a-3p	HSP90AA1	hsa-mir-29c-3p	MORF4L2	hsa-mir-17-5p	PPP1R3B	hsa-mir-20a-5p	SLAIN2	hsa-mir-20a-5p	TRIOBP
hsa-mir-20b-5p	ABI2	hsa-mir-107	CD180	hsa-mir-222-3p	EPB41L2	hsa-mir-10a-5p	HSP90AA1	hsa-mir-103a-3p	MPDU1	hsa-mir-20a-5p	PPP1R3B	hsa-mir-21-5p	SLAIN2	hsa-mir-106a-5p	TRIOBP
hsa-mir-193b-3p	ABI2	hsa-mir-103a-3p	CD274	hsa-mir-215-5p	EPDR1	hsa-mir-222-3p	HSP90AA1	hsa-mir-107	MPDU1	hsa-mir-20b-5p	PPP1R3B	hsa-mir-103a-3p	SLAIN2	hsa-mir-20b-5p	TRIOBP
hsa-mir-1224-5p	ABI2	hsa-mir-29c-3p	CD274	hsa-mir-193b-3p	EPDR1	hsa-mir-22-3p	HSPA1B	hsa-mir-103a-3p	MPLKIP	hsa-mir-103a-3p	PPP2CA	hsa-mir-107	SLAIN2	hsa-mir-17-5p	TRIP10
hsa-mir-20a-5p	ABL2	hsa-mir-34b-5p	CD274	hsa-mir-17-5p	EPHA4	hsa-mir-10a-5p	HSPA1B	hsa-mir-107	MPLKIP	hsa-mir-107	PPP2CA	hsa-mir-20b-5p	SLAIN2	hsa-mir-20a-5p	TRIP10
hsa-mir-103a-3p	ABL2	hsa-mir-28-5p	CD276	hsa-mir-20a-5p	EPHA4	hsa-mir-193b-3p	HSPA1B	hsa-mir-17-5p	MPPE1	hsa-mir-17-5p	PPP2R1A	hsa-mir-17-5p	SLC12A6	hsa-mir-106a-5p	TRIP10
hsa-mir-107	ABL2	hsa-mir-29c-3p	CD276	hsa-mir-21-5p	EPHA4	hsa-mir-17-5p	HSPA4L	hsa-mir-20a-5p	MPPE1	hsa-mir-20a-5p	PPP2R1A	hsa-mir-20a-5p	SLC12A6	hsa-mir-20b-5p	TRIP10
hsa-mir-222-3p	ACACA	hsa-mir-17-5p	CD28	hsa-mir-106a-5p	EPHA4	hsa-mir-20a-5p	HSPA4L	hsa-mir-106a-5p	MPPE1	hsa-mir-106a-5p	PPP2R1A	hsa-mir-106a-5p	SLC12A6	hsa-mir-215-5p	TRIP13
hsa-mir-193b-3p	ACACA	hsa-mir-20a-5p	CD28	hsa-mir-10a-5p	EPHA4	hsa-mir-106a-5p	HSPA4L	hsa-mir-20b-5p	MPPE1	hsa-mir-222-3p	PPP2R1A	hsa-mir-20b-5p	SLC12A6	hsa-mir-193b-3p	TRIP13
hsa-mir-17-5p	ACADSB	hsa-mir-106a-5p	CD28	hsa-mir-20b-5p	EPHA4	hsa-mir-20b-5p	HSPA4L	hsa-mir-107	MRPL12	hsa-mir-17-5p	PPP2R2A	hsa-mir-17-5p	SLC16A9	hsa-mir-103a-3p	TRIQK
hsa-mir-20a-5p	ACADSB	hsa-mir-20b-5p	CD28	hsa-mir-21-5p	EPM2A	hsa-mir-320b	HSPA4L	hsa-mir-34b-5p	MRPL12	hsa-mir-20a-5p	PPP2R2A	hsa-mir-20a-5p	SLC16A9	hsa-mir-107	TRIQK
hsa-mir-215-5p	ACADSB	hsa-mir-17-5p	CD47	hsa-mir-215-5p	EPM2A	hsa-mir-17-5p	HSPA8	hsa-mir-20a-5p	MRPL13	hsa-mir-222-3p	PPP2R2A	hsa-mir-20b-5p	SLC16A9	hsa-mir-21-5p	TRPM7
hsa-mir-20b-5p	ACADSB	hsa-mir-20a-5p	CD47	hsa-mir-21-5p	EPM2AIP1	hsa-mir-20a-5p	HSPA8	hsa-mir-215-5p	MRPL13	hsa-mir-103a-3p	PPP2R5C	hsa-mir-17-5p	SLC1A5	hsa-mir-10a-5p	TRPM7
hsa-mir-17-5p	ACAP2	hsa-mir-21-5p	CD47	hsa-mir-34b-5p	EPM2AIP1	hsa-mir-34b-5p	HSPA8	hsa-mir-103a-3p	MRPL51	hsa-mir-107	PPP2R5C	hsa-mir-107	SLC1A5	hsa-mir-17-5p	TRRAP
hsa-mir-20a-5p	ACAP2	hsa-mir-20b-5p	CD47	hsa-mir-320b	EPM2AIP1	hsa-mir-10a-5p	HSPA8	hsa-mir-107	MRPL51	hsa-mir-193b-3p	PPP2R5C	hsa-mir-106a-5p	SLC1A5	hsa-mir-23a-3p	TRRAP

Datos complementarios

hsa-mir-20b-5p	ACAP2	hsa-mir-103a-3p	CDADC1	hsa-mir-17-5p	EPS15L1	hsa-mir-20b-5p	HSPA8	hsa-mir-17-5p	MRPS10	hsa-mir-17-5p	PPP3R1	hsa-mir-20b-5p	SLC1A5	hsa-mir-193b-3p	TRRAP
hsa-mir-17-5p	ACBD5	hsa-mir-107	CDADC1	hsa-mir-20a-5p	EPS15L1	hsa-mir-17-5p	HUWE1	hsa-mir-20a-5p	MRPS10	hsa-mir-20a-5p	PPP3R1	hsa-mir-193b-3p	SLC1A5	hsa-mir-23a-3p	TSC1
hsa-mir-20a-5p	ACBD5	hsa-mir-215-5p	CDC20	hsa-mir-106a-5p	EPS15L1	hsa-mir-29c-3p	HUWE1	hsa-mir-21-5p	MRPS10	hsa-mir-20b-5p	PPP3R1	hsa-mir-17-5p	SLC22A23	hsa-mir-193b-3p	TSC1
hsa-mir-21-5p	ACBD5	hsa-mir-193b-3p	CDC20	hsa-mir-20b-5p	EPS15L1	hsa-mir-193b-3p	HUWE1	hsa-mir-106a-5p	MRPS10	hsa-mir-17-5p	PPP6C	hsa-mir-20a-5p	SLC22A23	hsa-mir-103a-3p	TSC22D2
hsa-mir-20b-5p	ACBD5	hsa-mir-21-5p	CDC25A	hsa-mir-17-5p	ERAP1	hsa-mir-17-5p	HYPK	hsa-mir-20b-5p	MRPS10	hsa-mir-20a-5p	PPP6C	hsa-mir-106a-5p	SLC22A23	hsa-mir-107	TSC22D2
hsa-mir-17-5p	ACER2	hsa-mir-103a-3p	CDC25A	hsa-mir-20a-5p	ERAP1	hsa-mir-20a-5p	HYPK	hsa-mir-17-5p	MSH3	hsa-mir-103a-3p	PPP6C	hsa-mir-20b-5p	SLC22A23	hsa-mir-17-5p	TSG101
hsa-mir-20a-5p	ACER2	hsa-mir-193b-3p	CDC25A	hsa-mir-20b-5p	ERAP1	hsa-mir-106a-5p	HYPK	hsa-mir-20a-5p	MSH3	hsa-mir-107	PPP6C	hsa-mir-222-3p	SLC25A10	hsa-mir-20a-5p	TSG101
hsa-mir-106a-5p	ACER2	hsa-mir-107	CDC42	hsa-mir-21-5p	ERBB2	hsa-mir-20b-5p	HYPK	hsa-mir-106a-5p	MSH3	hsa-mir-222-3p	PPP6C	hsa-mir-193b-3p	SLC25A10	hsa-mir-106a-5p	TSG101
hsa-mir-20b-5p	ACER2	hsa-mir-29c-3p	CDC42	hsa-mir-22-3p	ERBB2	hsa-mir-17-5p	ICA1L	hsa-mir-20b-5p	MSH3	hsa-mir-20b-5p	PPP6C	hsa-mir-17-5p	SLC25A28	hsa-mir-20b-5p	TSG101
hsa-mir-22-3p	ACLY	hsa-mir-103a-3p	CDC42SE2	hsa-mir-215-5p	ERCC6L	hsa-mir-20a-5p	ICA1L	hsa-mir-1246	MSH3	hsa-mir-17-5p	PPP6R3	hsa-mir-20a-5p	SLC25A28	hsa-mir-17-5p	TSKX
hsa-mir-320b	ACLY	hsa-mir-107	CDC42SE2	hsa-mir-222-3p	ERCC6L	hsa-mir-106a-5p	ICA1L	hsa-mir-21-5p	MSH6	hsa-mir-20a-5p	PPP6R3	hsa-mir-17-5p	SLC25A33	hsa-mir-20a-5p	TSKU
hsa-mir-17-5p	ACOT9	hsa-mir-10a-5p	CDC6	hsa-mir-17-5p	EREG	hsa-mir-20b-5p	ICA1L	hsa-mir-215-5p	MSH6	hsa-mir-103a-3p	PPP6R3	hsa-mir-20a-5p	SLC25A33	hsa-mir-106a-5p	TSKU
hsa-mir-20a-5p	ACOT9	hsa-mir-193b-3p	CDC6	hsa-mir-20a-5p	EREG	hsa-mir-17-5p	ICAM1	hsa-mir-193b-3p	MSH6	hsa-mir-106a-5p	PPP6R3	hsa-mir-106a-5p	SLC25A33	hsa-mir-151a-3p	TSKU
hsa-mir-106a-5p	ACOT9	hsa-mir-103a-3p	CDC44	hsa-mir-106a-5p	EREG	hsa-mir-21-5p	ICAM1	hsa-mir-17-5p	MSMO1	hsa-mir-107	PPP6R3	hsa-mir-20b-5p	SLC25A33	hsa-mir-20b-5p	TSKU
hsa-mir-20b-5p	ACOT9	hsa-mir-107	CDC44	hsa-mir-29c-3p	EREG	hsa-mir-222-3p	ICAM1	hsa-mir-20a-5p	MSMO1	hsa-mir-20b-5p	PPP6R3	hsa-mir-193b-3p	SLC25A33	hsa-mir-193b-3p	TSKU
hsa-mir-193b-3p	ACOT9	hsa-mir-215-5p	CDC44	hsa-mir-20b-5p	EREG	hsa-mir-17-5p	ICMT	hsa-mir-106a-5p	MSMO1	hsa-mir-103a-3p	PRDM4	hsa-mir-17-5p	SLC25A44	hsa-mir-21-5p	TSNAX
hsa-mir-17-5p	ACOX1	hsa-mir-193b-3p	CDC44	hsa-mir-17-5p	ERGIC2	hsa-mir-20a-5p	ICMT	hsa-mir-20b-5p	MSMO1	hsa-mir-215-5p	PRDM4	hsa-mir-20a-5p	SLC25A44	hsa-mir-23a-3p	TSNAX
hsa-mir-20a-5p	ACOX1	hsa-mir-23a-3p	CDH1	hsa-mir-20a-5p	ERGIC2	hsa-mir-106a-5p	ICMT	hsa-mir-103a-3p	MT1E	hsa-mir-17-5p	PRICKLE1	hsa-mir-106a-5p	SLC25A44	hsa-mir-17-5p	TSPAN6
hsa-mir-106a-5p	ACOX1	hsa-mir-193b-3p	CDH1	hsa-mir-106a-5p	ERGIC2	hsa-mir-210-3p	ICMT	hsa-mir-107	MT1E	hsa-mir-215-5p	PRICKLE1	hsa-mir-20b-5p	SLC25A44	hsa-mir-20a-5p	TSPAN6
hsa-mir-20b-5p	ACOX1	hsa-mir-17-5p	CDIPT	hsa-mir-20b-5p	ERGIC2	hsa-mir-20b-5p	ICMT	hsa-mir-21-5p	MTAP	hsa-mir-17-5p	PRICKLE4	hsa-mir-17-5p	SLC25A46	hsa-mir-106a-5p	TSPAN6
hsa-mir-17-5p	ACSL4	hsa-mir-20a-5p	CDIPT	hsa-mir-17-5p	ERLIN1	hsa-mir-103a-3p	ID2	hsa-mir-23a-3p	MTAP	hsa-mir-20a-5p	PRICKLE4	hsa-mir-20a-5p	SLC25A46	hsa-mir-20b-5p	TSPAN6
hsa-mir-20a-5p	ACSL4	hsa-mir-106a-5p	CDIPT	hsa-mir-10a-5p	ERLIN1	hsa-mir-215-5p	ID2	hsa-mir-22-3p	MTDH	hsa-mir-106a-5p	PRICKLE4	hsa-mir-106a-5p	SLC25A46	hsa-mir-17-5p	TSR1
hsa-mir-106a-5p	ACSL4	hsa-mir-20b-5p	CDIPT	hsa-mir-103a-3p	ERN1	hsa-mir-10a-5p	ID4	hsa-mir-215-5p	MTDH	hsa-mir-222-3p	PRICKLE4	hsa-mir-20b-5p	SLC25A46	hsa-mir-20a-5p	TSR1
hsa-mir-20b-5p	ACSL4	hsa-mir-103a-3p	CDK1	hsa-mir-107	ERN1	hsa-mir-215-5p	ID4	hsa-mir-34b-5p	MTDH	hsa-mir-34b-5p	PRICKLE4	hsa-mir-215-5p	SLC25A51	hsa-mir-106a-5p	TSR1
hsa-mir-10a-5p	ACTG1	hsa-mir-107	CDK1	hsa-mir-10a-5p	ESPL1	hsa-mir-103a-3p	IDH3A	hsa-mir-17-5p	MTF1	hsa-mir-20b-5p	PRICKLE4	hsa-mir-222-3p	SLC25A51	hsa-mir-20b-5p	TSR1
hsa-mir-222-3p	ACTG1	hsa-mir-193b-3p	CDK1	hsa-mir-210-3p	ESPL1	hsa-mir-107	IDH3A	hsa-mir-20a-5p	MTF1	hsa-mir-193b-3p	PRICKLE4	hsa-mir-21-5p	SLC26A2	hsa-mir-21-5p	TTC33
hsa-mir-193b-3p	ACTG1	hsa-mir-103a-3p	CDK17	hsa-mir-193b-3p	ESPL1	hsa-mir-215-5p	ID11	hsa-mir-103a-3p	MTF1	hsa-mir-17-5p	PRIM1	hsa-mir-10a-5p	SLC26A2	hsa-mir-22-3p	TTC33
hsa-mir-23a-3p	ACTN4	hsa-mir-193b-3p	CDK17	hsa-mir-22-3p	ESR1	hsa-mir-193b-3p	ID11	hsa-mir-106a-5p	MTF1	hsa-mir-20a-5p	PRIM1	hsa-mir-215-5p	SLC26A2	hsa-mir-17-5p	TTC9
hsa-mir-193b-3p	ACTN4	hsa-mir-20a-5p	CDK19	hsa-mir-222-3p	ESR1	hsa-mir-17-5p	IER3	hsa-mir-20b-5p	MTF1	hsa-mir-106a-5p	PRIM1	hsa-mir-17-5p	SLC28A1	hsa-mir-20a-5p	TTC9
hsa-mir-210-3p	ACTR1A	hsa-mir-21-5p	CDK19	hsa-mir-20b-5p	ESR1	hsa-mir-20a-5p	IER3	hsa-mir-103a-3p	MTFR1L	hsa-mir-215-5p	PRIM1	hsa-mir-20a-5p	SLC28A1	hsa-mir-106a-5p	TTC9
hsa-mir-193b-3p	ACTR1A	hsa-mir-10a-5p	CDK19	hsa-mir-193b-3p	ESR1	hsa-mir-28-5p	IER3	hsa-mir-107	MTFR1L	hsa-mir-20b-5p	PRIM1	hsa-mir-103a-3p	SLC28A1	hsa-mir-20b-5p	TTC9
hsa-mir-17-5p	ACTR2	hsa-mir-103a-3p	CDK2	hsa-mir-17-5p	ESR2	hsa-mir-20b-5p	IER3	hsa-mir-22-3p	MTHFR	hsa-mir-193b-3p	PRIM1	hsa-mir-106a-5p	SLC28A1	hsa-mir-106a-5p	TTL12
hsa-mir-20a-5p	ACTR2	hsa-mir-20b-5p	CDK2	hsa-mir-20a-5p	ESR2	hsa-mir-107	IER3IP1	hsa-mir-103a-3p	MTHFR	hsa-mir-21-5p	PRKAB2	hsa-mir-107	SLC28A1	hsa-mir-193b-3p	TTL12
hsa-mir-21-5p	ACTR2	hsa-mir-34b-5p	CDK4	hsa-mir-106a-5p	ESR2	hsa-mir-10a-5p	IER3IP1	hsa-mir-21-5p	MTMR12	hsa-mir-103a-3p	PRKAB2	hsa-mir-20b-5p	SLC28A1	hsa-mir-103a-3p	TTL15
hsa-mir-103a-3p	ACTR2	hsa-mir-193b-3p	CDK4	hsa-mir-20b-5p	ESR2	hsa-mir-17-5p	IFNAR1	hsa-mir-215-5p	MTMR12	hsa-mir-29c-3p	PRKAB2	hsa-mir-103a-3p	SLC2A3	hsa-mir-107	TTL15
hsa-mir-106a-5p	ACTR2	hsa-mir-21-5p	CDK6	hsa-mir-193b-3p	ESYT1	hsa-mir-20a-5p	IFNAR1	hsa-mir-17-5p	MTMR3	hsa-mir-17-5p	PRKACB	hsa-mir-106a-5p	SLC2A3	hsa-mir-17-5p	TTPAL
hsa-mir-107	ACTR2	hsa-mir-22-3p	CDK6	hsa-mir-1224-5p	ESYT1	hsa-mir-20b-5p	IFNAR1	hsa-mir-20a-5p	MTMR3	hsa-mir-20a-5p	PRKACB	hsa-mir-107	SLC2A3	hsa-mir-20a-5p	TTPAL
hsa-mir-215-5p	ACTR2	hsa-mir-103a-3p	CDK6	hsa-mir-21-5p	ESYT2	hsa-mir-17-5p	IFNAR2	hsa-mir-103a-3p	MTMR3	hsa-mir-106a-5p	PRKACB	hsa-mir-10a-5p	SLC2A3	hsa-mir-20b-5p	TTPAL
hsa-mir-20b-5p	ACTR2	hsa-mir-107	CDK6	hsa-mir-193b-3p	ESYT2	hsa-mir-20a-5p	IFNAR2	hsa-mir-106a-5p	MTMR3	hsa-mir-20b-5p	PRKACB	hsa-mir-17-5p	SLC30A1	hsa-mir-107	TUBA1B
hsa-mir-17-5p	ACVR1B	hsa-mir-222-3p	CDK6	hsa-mir-17-5p	ETF1	hsa-mir-20b-5p	IFNAR2	hsa-mir-107	MTMR3	hsa-mir-17-5p	PRKAR1A	hsa-mir-20a-5p	SLC30A1	hsa-mir-193b-3p	TUBA1B

Datos complementarios

hsa-mir-20a-5p	ACVR1B	hsa-mir-29c-3p	CDK6	hsa-mir-20a-5p	ETF1	hsa-mir-215-5p	IFNLR1	hsa-mir-20b-5p	MTMR3	hsa-mir-20a-5p	PRKAR1A	hsa-mir-106a-5p	SLC30A1	3p	hsa-mir-20a-5p	TUBB
hsa-mir-106a-5p	ACVR1B	hsa-mir-34b-5p	CDK6	hsa-mir-34b-5p	ETF1	hsa-mir-34b-5p	IFNLR1	hsa-mir-103a-3p	MTMR4	hsa-mir-106a-5p	PRKAR1A	hsa-mir-20b-5p	SLC30A1	hsa-mir-107	hsa-mir-107	TUBB
hsa-mir-210-3p	ACVR1B	hsa-mir-20b-5p	CDK6	hsa-mir-20b-5p	ETF1	hsa-mir-151a-3p	IFNLR1	hsa-mir-193b-3p	MTMR4	hsa-mir-215-5p	PRKAR1A	hsa-mir-193b-3p	SLC30A1	hsa-mir-193b-3p	hsa-mir-193b-3p	TUBB
hsa-mir-20b-5p	ACVR1B	hsa-mir-193b-3p	CDK6	hsa-mir-21-5p	ETNK1	hsa-mir-21-5p	IGF1R	hsa-mir-17-5p	MTMR9	hsa-mir-20b-5p	PRKAR1A	hsa-mir-17-5p	SLC30A7	hsa-mir-320b	hsa-mir-320b	TUBB
hsa-mir-103a-3p	ACVR2B	hsa-mir-107	CDK8	hsa-mir-23a-3p	ETNK1	hsa-mir-215-5p	IGF1R	hsa-mir-20a-5p	MTMR9	hsa-mir-1246	PRKAR1A	hsa-mir-20a-5p	SLC30A7	hsa-mir-28-5p	hsa-mir-28-5p	TUBB2A
hsa-mir-107	ACVR2B	hsa-mir-10a-5p	CDK8	hsa-mir-10a-5p	ETS1	hsa-mir-34b-5p	IGF1R	hsa-mir-21-5p	MTMR9	hsa-mir-17-5p	PRKCB	hsa-mir-103a-3p	SLC30A7	hsa-mir-29c-3p	hsa-mir-29c-3p	TUBB2A
hsa-mir-215-5p	ACVR2B	hsa-mir-193b-3p	CDK8	hsa-mir-222-3p	ETS1	hsa-mir-17-5p	IGFBP3	hsa-mir-106a-5p	MTMR9	hsa-mir-20a-5p	PRKCB	hsa-mir-106a-5p	SLC30A7	hsa-mir-28-5p	hsa-mir-28-5p	TULP4
hsa-mir-29c-3p	ADAM12	hsa-mir-17-5p	CDKN1A	hsa-mir-193b-3p	ETS1	hsa-mir-210-3p	IGFBP3	hsa-mir-215-5p	MTMR9	hsa-mir-106a-5p	PRKCB	hsa-mir-107	SLC30A7	hsa-mir-103a-3p	hsa-mir-103a-3p	TULP4
hsa-mir-1224-5p	ADAM12	hsa-mir-20a-5p	CDKN1A	hsa-mir-17-5p	ETV1	hsa-mir-17-5p	IGFBP5	hsa-mir-20b-5p	MTMR9	hsa-mir-20b-5p	PRKCB	hsa-mir-20b-5p	SLC30A7	hsa-mir-107	hsa-mir-107	TULP4
hsa-mir-17-5p	ADAR	hsa-mir-22-3p	CDKN1A	hsa-mir-20a-5p	ETV1	hsa-mir-193b-3p	IGFBP5	hsa-mir-17-5p	MTPAP	hsa-mir-21-5p	PRKCE	hsa-mir-193b-3p	SLC30A7	hsa-mir-17-5p	hsa-mir-17-5p	TUT1
hsa-mir-20a-5p	ADAR	hsa-mir-28-5p	CDKN1A	hsa-mir-17-5p	EXO5	hsa-mir-1224-5p	IGFBP5	hsa-mir-20a-5p	MTPAP	hsa-mir-107	PRKCE	hsa-mir-17-5p	SLC35F5	hsa-mir-193b-3p	hsa-mir-193b-3p	TUT1
hsa-mir-106a-5p	ADAR	hsa-mir-106a-5p	CDKN1A	hsa-mir-20a-5p	EXO5	hsa-mir-103a-3p	IGSF3	hsa-mir-106a-5p	MTPAP	hsa-mir-20a-5p	PRKD3	hsa-mir-20a-5p	SLC35F5	hsa-mir-17-5p	hsa-mir-17-5p	TWF1
hsa-mir-20b-5p	ADAR	hsa-mir-20b-5p	CDKN1A	hsa-mir-106a-5p	EXO5	hsa-mir-107	IGSF3	hsa-mir-20b-5p	MTPAP	hsa-mir-215-5p	PRKD3	hsa-mir-106a-5p	SLC35F5	hsa-mir-20a-5p	hsa-mir-20a-5p	TWF1
hsa-mir-17-5p	ADARB1	hsa-mir-17-5p	CDKN2AIPNL	hsa-mir-222-3p	EXO5	hsa-mir-21-5p	IL12A	hsa-mir-10a-5p	MTR	hsa-mir-17-5p	PRNP	hsa-mir-20b-5p	SLC35F5	hsa-mir-103a-3p	hsa-mir-103a-3p	TWF1
hsa-mir-193b-3p	ADARB1	hsa-mir-20a-5p	CDKN2AIPNL	hsa-mir-20b-5p	EXO5	hsa-mir-10a-5p	IL12A	hsa-mir-193b-3p	MTR	hsa-mir-20a-5p	PRNP	hsa-mir-17-5p	SLC35F6	hsa-mir-107	hsa-mir-107	TWF1
hsa-mir-17-5p	ADAT2	hsa-mir-106a-5p	CDKN2AIPNL	hsa-mir-21-5p	EXOC5	hsa-mir-21-5p	IL1B	hsa-mir-106a-5p	MUC17	hsa-mir-106a-5p	PRNP	hsa-mir-20a-5p	SLC35F6	hsa-mir-20b-5p	hsa-mir-20b-5p	TWF1
hsa-mir-20a-5p	ADAT2	hsa-mir-20b-5p	CDKN2AIPNL	hsa-mir-103a-3p	EXOC5	hsa-mir-106a-5p	IL1B	hsa-mir-20a-5p	MUC17	hsa-mir-215-5p	PRNP	hsa-mir-106a-5p	SLC35F6	hsa-mir-193b-3p	hsa-mir-193b-3p	TWF1
hsa-mir-106a-5p	ADAT2	hsa-mir-20a-5p	CDT1	hsa-mir-21-5p	EXOC8	hsa-mir-106a-5p	IL6	hsa-mir-20b-5p	MUC17	hsa-mir-20b-5p	PRNP	hsa-mir-20b-5p	SLC35F6	hsa-mir-210-3p	hsa-mir-210-3p	TWIST1
hsa-mir-20b-5p	ADAT2	hsa-mir-193b-3p	CDT1	hsa-mir-222-3p	EXOC8	hsa-mir-107	IL6	hsa-mir-17-5p	MXI1	hsa-mir-193b-3p	PRNP	hsa-mir-215-5p	SLC35G1	hsa-mir-151a-3p	hsa-mir-151a-3p	TWIST1
hsa-mir-10a-5p	ADCY9	hsa-mir-103a-3p	CDV3	hsa-mir-222-3p	EXOSC10	hsa-mir-23a-3p	IL6R	hsa-mir-20a-5p	MXI1	hsa-mir-17-5p	PRPF4	hsa-mir-193b-3p	SLC35G1	hsa-mir-17-5p	hsa-mir-17-5p	TXK
hsa-mir-193b-3p	ADCY9	hsa-mir-107	CDV3	hsa-mir-193b-3p	EXOSC10	hsa-mir-215-5p	IL6R	hsa-mir-215-5p	MXI1	hsa-mir-20a-5p	PRPF4	hsa-mir-222-3p	SLC37A4	hsa-mir-20a-5p	hsa-mir-20a-5p	TXK
hsa-mir-1246	ADCY9	hsa-mir-29c-3p	CDV3	hsa-mir-17-5p	EZH1	hsa-mir-17-5p	INPP5F	hsa-mir-20b-5p	MXI1	hsa-mir-20b-5p	PRPF4	hsa-mir-193b-3p	SLC37A4	hsa-mir-106a-5p	hsa-mir-106a-5p	TXK
hsa-mir-17-5p	ADD1	hsa-mir-17-5p	CENPQ	hsa-mir-20a-5p	EZH1	hsa-mir-20a-5p	INPP5F	hsa-mir-103a-3p	MYB	hsa-mir-17-5p	PRPF8	hsa-mir-193b-3p	SLC38A2	hsa-mir-20b-5p	hsa-mir-20b-5p	TXK
hsa-mir-20a-5p	ADD1	hsa-mir-20a-5p	CENPQ	hsa-mir-20b-5p	EZH1	hsa-mir-215-5p	INPP5F	hsa-mir-106a-5p	MYB	hsa-mir-106a-5p	PRPF8	hsa-mir-320b	SLC38A2	hsa-mir-17-5p	hsa-mir-17-5p	TXLNA
hsa-mir-20b-5p	ADD1	hsa-mir-21-5p	CENPQ	hsa-mir-17-5p	F2R	hsa-mir-20b-5p	INPP5F	hsa-mir-107	MYB	hsa-mir-10a-5p	PRPF8	hsa-mir-10a-5p	SLC3A2	hsa-mir-20a-5p	hsa-mir-20a-5p	TXLNA
hsa-mir-320b	ADD1	hsa-mir-106a-5p	CENPQ	hsa-mir-20a-5p	F2R	hsa-mir-20a-5p	INSIG1	hsa-mir-215-5p	MYB	hsa-mir-193b-3p	PRPF8	hsa-mir-193b-3p	SLC3A2	hsa-mir-20b-5p	hsa-mir-20b-5p	TXLNA
hsa-mir-103a-3p	ADORA3	hsa-mir-20b-5p	CENPQ	hsa-mir-106a-5p	F2R	hsa-mir-22-3p	INSIG1	hsa-mir-34b-5p	MYB	hsa-mir-17-5p	PRR14L	hsa-mir-10a-5p	SLC48A1	hsa-mir-193b-3p	hsa-mir-193b-3p	TXLNA
hsa-mir-107	ADORA3	hsa-mir-193b-3p	CENPQ	hsa-mir-20b-5p	F2R	hsa-mir-103a-3p	INSIG1	hsa-mir-193b-3p	MYB	hsa-mir-20a-5p	PRR14L	hsa-mir-215-5p	SLC48A1	hsa-mir-1224-5p	hsa-mir-1224-5p	TXLNA
hsa-mir-17-5p	AFF1	hsa-mir-17-5p	CEP104	hsa-mir-17-5p	F2RL1	hsa-mir-107	INSIG1	hsa-mir-103a-3p	MYBPC1	hsa-mir-21-5p	PRR14L	hsa-mir-17-5p	SLC4A7	hsa-mir-320b	hsa-mir-320b	TXLNA
hsa-mir-20a-5p	AFF1	hsa-mir-20a-5p	CEP104	hsa-mir-20a-5p	F2RL1	hsa-mir-210-3p	INSIG1	hsa-mir-107	MYBPC1	hsa-mir-103a-3p	PRR14L	hsa-mir-20a-5p	SLC4A7	hsa-mir-17-5p	hsa-mir-17-5p	TXNIP
hsa-mir-20b-5p	AFF1	hsa-mir-106a-5p	CEP104	hsa-mir-106a-5p	F2RL1	hsa-mir-215-5p	INSIG1	hsa-mir-17-5p	MYC	hsa-mir-107	PRR14L	hsa-mir-20b-5p	SLC4A7	hsa-mir-20a-5p	hsa-mir-20a-5p	TXNIP
hsa-mir-17-5p	AGFG2	hsa-mir-20b-5p	CEP104	hsa-mir-20b-5p	F2RL1	hsa-mir-29c-3p	INSIG1	hsa-mir-20a-5p	MYC	hsa-mir-20b-5p	PRR14L	hsa-mir-17-5p	SLC5A3	hsa-mir-23a-3p	hsa-mir-23a-3p	TXNIP
hsa-mir-20a-5p	AGFG2	hsa-mir-10a-5p	CEP128	hsa-mir-17-5p	F2RL3	hsa-mir-193b-3p	INSIG1	hsa-mir-21-5p	MYC	hsa-mir-21-5p	PRRC1	hsa-mir-20a-5p	SLC5A3	hsa-mir-106a-5p	hsa-mir-106a-5p	TXNIP
hsa-mir-20b-5p	AGFG2	hsa-mir-215-5p	CEP128	hsa-mir-20a-5p	F2RL3	hsa-mir-17-5p	IPP	hsa-mir-23a-3p	MYC	hsa-mir-193b-3p	PRRC1	hsa-mir-21-5p	SLC5A3	hsa-mir-20b-5p	hsa-mir-20b-5p	TXNIP
hsa-mir-17-5p	AGMAT	hsa-mir-193b-3p	CEP128	hsa-mir-106a-5p	F2RL3	hsa-mir-20a-5p	IPP	hsa-mir-222-3p	MYC	hsa-mir-106a-5p	PRRC2A	hsa-mir-106a-5p	SLC5A3	hsa-mir-23a-3p	hsa-mir-23a-3p	TXNL4A
hsa-mir-20a-5p	AGMAT	hsa-mir-17-5p	CEP170	hsa-mir-20b-5p	F2RL3	hsa-mir-21-5p	IPP	hsa-mir-34b-5p	MYC	hsa-mir-222-3p	PRRC2A	hsa-mir-20b-5p	SLC5A3	hsa-mir-193b-3p	hsa-mir-193b-3p	TXNL4A
hsa-mir-106a-5p	AGMAT	hsa-mir-20a-5p	CEP170	hsa-mir-17-5p	F3	hsa-mir-106a-5p	IPP	hsa-mir-320b	MYC	hsa-mir-193b-3p	PRRC2A	hsa-mir-17-5p	SLC6A4	hsa-mir-17-5p	hsa-mir-17-5p	U2SURP
hsa-mir-20b-5p	AGMAT	hsa-mir-106a-5p	CEP170	hsa-mir-20a-5p	F3	hsa-mir-222-3p	IPP	hsa-mir-17-5p	MYCBP2	hsa-mir-28-5p	PRRC2B	hsa-mir-20a-5p	SLC6A4	hsa-mir-20a-5p	hsa-mir-20a-5p	U2SURP
hsa-mir-28-5p	AHDC1	hsa-mir-20b-5p	CEP170	hsa-mir-106a-5p	F3	hsa-mir-20b-5p	IPP	hsa-mir-21-5p	MYCBP2	hsa-mir-193b-3p	PRRC2B	hsa-mir-106a-5p	SLC6A4	hsa-mir-106a-5p	hsa-mir-106a-5p	U2SURP
hsa-mir-193b-3p	AHDC1	hsa-mir-103a-3p	CEP55	hsa-mir-20b-5p	F3	hsa-mir-17-5p	IQSEC1	hsa-mir-103a-3p	MYCN	hsa-mir-20a-5p	PRRC2C	hsa-mir-20b-5p	SLC6A4	hsa-mir-29c-3p	hsa-mir-29c-3p	U2SURP
hsa-mir-222-3p	AHSA1	hsa-mir-215-5p	CEP55	hsa-mir-17-5p	FAAP24	hsa-mir-20a-5p	IQSEC1	hsa-mir-29c-3p	MYCN	hsa-mir-10a-5p	PRRC2C	hsa-mir-23a-3p	SLC6A6	hsa-mir-20b-5p	hsa-mir-20b-5p	U2SURP
hsa-mir-193b-3p	AHSA1	hsa-mir-17-5p	CEP57	hsa-mir-20a-5p	FAAP24	hsa-mir-20b-5p	IQSEC1	hsa-mir-34b-5p	MYCN	hsa-mir-17-5p	PRRG1	hsa-mir-151a-3p	SLC6A6	hsa-mir-210-3p	hsa-mir-210-3p	UBA1
hsa-mir-21-5p	AHSA2	hsa-mir-20a-5p	CEP57	hsa-mir-106a-5p	FAAP24	hsa-mir-17-5p	IRAK1	hsa-mir-21-5p	MYEF2	hsa-mir-20a-5p	PRRG1	hsa-mir-17-5p	SLC7A11	hsa-mir-222-3p	hsa-mir-222-3p	UBA1

Datos complementarios

hsa-mir-10a-5p	AHSA2	hsa-mir-20b-5p	CEP57	hsa-mir-20b-5p	FAAP24	hsa-mir-21-5p	IRAK1	hsa-mir-10a-5p	MYEF2	hsa-mir-17-5p	PRRG4	hsa-mir-20a-5p	SLC7A11	hsa-mir-17-5p	UBC
hsa-mir-215-5p	AHSA2	hsa-mir-17-5p	CEP72	hsa-mir-17-5p	FAF2	hsa-mir-215-5p	IRAK1	hsa-mir-17-5p	MYH9	hsa-mir-20a-5p	PRRG4	hsa-mir-106a-5p	SLC7A11	hsa-mir-20a-5p	UBC
hsa-mir-193b-3p	AHSA2	hsa-mir-20a-5p	CEP72	hsa-mir-20a-5p	FAF2	hsa-mir-222-3p	IRAK1	hsa-mir-20a-5p	MYH9	hsa-mir-106a-5p	PRRG4	hsa-mir-215-5p	SLC7A11	hsa-mir-106a-5p	UBC
hsa-mir-17-5p	AKAP11	hsa-mir-106a-5p	CEP72	hsa-mir-20b-5p	FAF2	hsa-mir-193b-3p	IRAK1	hsa-mir-106a-5p	MYH9	hsa-mir-20b-5p	PRRG4	hsa-mir-20b-5p	SLC7A11	hsa-mir-20b-5p	UBC
hsa-mir-20a-5p	AKAP11	hsa-mir-20b-5p	CEP72	hsa-mir-193b-3p	FAF2	hsa-mir-17-5p	IRAK4	hsa-mir-20b-5p	MYH9	hsa-mir-23a-3p	PSAP	hsa-mir-22-3p	SLC7A5	hsa-mir-103a-3p	UBE2B
hsa-mir-106a-5p	AKAP11	hsa-mir-17-5p	CEP97	hsa-mir-17-5p	FAHD1	hsa-mir-20a-5p	IRAK4	hsa-mir-193b-3p	MYH9	hsa-mir-210-3p	PSAP	hsa-mir-28-5p	SLC7A5	hsa-mir-107	UBE2B
hsa-mir-215-5p	AKAP11	hsa-mir-20a-5p	CEP97	hsa-mir-20a-5p	FAHD1	hsa-mir-106a-5p	IRAK4	hsa-mir-17-5p	MYLIP	hsa-mir-17-5p	PSD3	hsa-mir-193b-3p	SLC7A5	hsa-mir-17-5p	UBE2C
hsa-mir-20b-5p	AKAP11	hsa-mir-21-5p	CEP97	hsa-mir-106a-5p	FAHD1	hsa-mir-215-5p	IRAK4	hsa-mir-20a-5p	MYLIP	hsa-mir-20a-5p	PSD3	hsa-mir-21-5p	SLC9A6	hsa-mir-20a-5p	UBE2C
hsa-mir-17-5p	AKR7A2	hsa-mir-106a-5p	CEP97	hsa-mir-10a-5p	FAHD1	hsa-mir-20b-5p	IRAK4	hsa-mir-106a-5p	MYLIP	hsa-mir-20b-5p	PSD3	hsa-mir-103a-3p	SLC9A6	hsa-mir-193b-3p	UBE2C
hsa-mir-20a-5p	AKR7A2	hsa-mir-20b-5p	CEP97	hsa-mir-20b-5p	FAHD1	hsa-mir-21-5p	IREB2	hsa-mir-222-3p	MYLIP	hsa-mir-215-5p	PSMC3IP	hsa-mir-103a-3p	SLC03A1	hsa-mir-10a-5p	UBE2D2
hsa-mir-106a-5p	AKR7A2	hsa-mir-17-5p	CERCAM	hsa-mir-17-5p	FAM102A	hsa-mir-151a-3p	IREB2	hsa-mir-20b-5p	MYLIP	hsa-mir-193b-3p	PSMC3IP	hsa-mir-107	SLC03A1	hsa-mir-215-5p	UBE2D2
hsa-mir-20b-5p	AKR7A2	hsa-mir-20a-5p	CERCAM	hsa-mir-20a-5p	FAM102A	hsa-mir-23a-3p	IRF1	hsa-mir-17-5p	MYLK3	hsa-mir-215-5p	PSRC1	hsa-mir-210-3p	SLC03A1	hsa-mir-21-5p	UBE2N
hsa-mir-1246	AKR7A2	hsa-mir-106a-5p	CERCAM	hsa-mir-20b-5p	FAM102A	hsa-mir-193b-3p	IRF1	hsa-mir-20a-5p	MYLK3	hsa-mir-193b-3p	PSRC1	hsa-mir-215-5p	SLC03A1	hsa-mir-222-3p	UBE2N
hsa-mir-22-3p	AKT1	hsa-mir-20b-5p	CERCAM	hsa-mir-103a-3p	FAM103A1	hsa-mir-103a-3p	IRF2BP2	hsa-mir-106a-5p	MYLK3	hsa-mir-21-5p	PTAR1	hsa-mir-17-5p	SLC05A1	hsa-mir-103a-3p	UBE2Q1
hsa-mir-193b-3p	AKT1	hsa-mir-20a-5p	CERS2	hsa-mir-107	FAM103A1	hsa-mir-222-3p	IRF2BP2	hsa-mir-20b-5p	MYLK3	hsa-mir-210-3p	PTAR1	hsa-mir-20a-5p	SLC05A1	hsa-mir-107	UBE2Q1
hsa-mir-21-5p	AKT2	hsa-mir-222-3p	CERS2	hsa-mir-17-5p	FAM117B	hsa-mir-29c-3p	IRF2BP2	hsa-mir-17-5p	MYO1D	hsa-mir-34b-5p	PTAR1	hsa-mir-106a-5p	SLC05A1	hsa-mir-29c-3p	UBE2Q1
hsa-mir-29c-3p	AKT2	hsa-mir-34b-5p	CERS2	hsa-mir-20a-5p	FAM117B	hsa-mir-34b-5p	IRF2BPL	hsa-mir-20a-5p	MYO1D	hsa-mir-21-5p	PTBP3	hsa-mir-20b-5p	SLC05A1	hsa-mir-17-5p	UBE2Q2
hsa-mir-222-3p	AKT3	hsa-mir-17-5p	CFL2	hsa-mir-20b-5p	FAM117B	hsa-mir-193b-3p	IRF2BPL	hsa-mir-106a-5p	MYO1D	hsa-mir-210-3p	PTBP3	hsa-mir-17-5p	SLK	hsa-mir-20a-5p	UBE2Q2
hsa-mir-29c-3p	AKT3	hsa-mir-20a-5p	CFL2	hsa-mir-320b	FAM117B	hsa-mir-10a-5p	IRGQ	hsa-mir-20b-5p	MYO1D	hsa-mir-222-3p	PTBP3	hsa-mir-20a-5p	SLK	hsa-mir-20b-5p	UBE2Q2
hsa-mir-20b-5p	AKT3	hsa-mir-106a-5p	CFL2	hsa-mir-17-5p	FAM126B	hsa-mir-29c-3p	IRGQ	hsa-mir-193b-3p	MYO1D	hsa-mir-222-3p	PTDSS2	hsa-mir-21-5p	SLK	hsa-mir-17-5p	UBE2V2
hsa-mir-17-5p	AKTIP	hsa-mir-215-5p	CFL2	hsa-mir-20a-5p	FAM126B	hsa-mir-222-3p	IRS4	hsa-mir-17-5p	MYO1F	hsa-mir-193b-3p	PTDSS2	hsa-mir-20b-5p	SLK	hsa-mir-20a-5p	UBE2V2
hsa-mir-20a-5p	AKTIP	hsa-mir-20b-5p	CFL2	hsa-mir-21-5p	FAM126B	hsa-mir-20b-5p	IRS4	hsa-mir-20a-5p	MYO1F	hsa-mir-17-5p	PTEN	hsa-mir-17-5p	SMAD3	hsa-mir-106a-5p	UBE2V2
hsa-mir-20b-5p	AKTIP	hsa-mir-17-5p	CHAF1A	hsa-mir-106a-5p	FAM126B	hsa-mir-17-5p	ISCA2	hsa-mir-106a-5p	MYO1F	hsa-mir-20a-5p	PTEN	hsa-mir-23a-3p	SMAD3	hsa-mir-215-5p	UBE2V2
hsa-mir-10a-5p	ALDH1A2	hsa-mir-20a-5p	CHAF1A	hsa-mir-215-5p	FAM126B	hsa-mir-20a-5p	ISCA2	hsa-mir-20b-5p	MYO1F	hsa-mir-21-5p	PTEN	hsa-mir-193b-3p	SMAD3	hsa-mir-20b-5p	UBE2V2
hsa-mir-193b-3p	ALDH1A2	hsa-mir-20b-5p	CHAF1A	hsa-mir-222-3p	FAM126B	hsa-mir-106a-5p	ISCA2	hsa-mir-103a-3p	MYO5A	hsa-mir-22-3p	PTEN	hsa-mir-17-5p	SMAD4	hsa-mir-10a-5p	UBE2Z
hsa-mir-103a-3p	ALDH3B1	hsa-mir-10a-5p	CHAF1B	hsa-mir-29c-3p	FAM126B	hsa-mir-20b-5p	ISCA2	hsa-mir-193b-3p	MYO5A	hsa-mir-23a-3p	PTEN	hsa-mir-20a-5p	SMAD4	hsa-mir-193b-3p	UBE2Z
hsa-mir-107	ALDH3B1	hsa-mir-193b-3p	CHAF1B	hsa-mir-20b-5p	FAM126B	hsa-mir-21-5p	ISCU	hsa-mir-17-5p	MYPN	hsa-mir-103a-3p	PTEN	hsa-mir-106a-5p	SMAD4	hsa-mir-17-5p	UBE3C
hsa-mir-210-3p	ALDH5A1	hsa-mir-17-5p	CHD4	hsa-mir-17-5p	FAM129A	hsa-mir-210-3p	ISCU	hsa-mir-20a-5p	MYPN	hsa-mir-106a-5p	PTEN	hsa-mir-20b-5p	SMAD4	hsa-mir-10a-5p	UBE3C
hsa-mir-215-5p	ALDH5A1	hsa-mir-193b-3p	CHD4	hsa-mir-20a-5p	FAM129A	hsa-mir-222-3p	ISG20L2	hsa-mir-106a-5p	MYPN	hsa-mir-107	PTEN	hsa-mir-17-5p	SMAD5	hsa-mir-17-5p	UBFD1
hsa-mir-17-5p	ALDH9A1	hsa-mir-215-5p	CHD7	hsa-mir-106a-5p	FAM129A	hsa-mir-29c-3p	ISG20L2	hsa-mir-20b-5p	MYPN	hsa-mir-10a-5p	PTEN	hsa-mir-20a-5p	SMAD5	hsa-mir-20a-5p	UBFD1
hsa-mir-20a-5p	ALDH9A1	hsa-mir-1246	CHD7	hsa-mir-20b-5p	FAM129A	hsa-mir-17-5p	ISOC1	hsa-mir-17-5p	N4BP1	hsa-mir-222-3p	PTEN	hsa-mir-23a-3p	SMAD5	hsa-mir-103a-3p	UBFD1
hsa-mir-215-5p	ALDH9A1	hsa-mir-17-5p	CHD9	hsa-mir-17-5p	FAM160B1	hsa-mir-20a-5p	ISOC1	hsa-mir-20a-5p	N4BP1	hsa-mir-29c-3p	PTEN	hsa-mir-222-3p	SMAD5	hsa-mir-20b-5p	UBFD1
hsa-mir-20b-5p	ALDH9A1	hsa-mir-20a-5p	CHD9	hsa-mir-20a-5p	FAM160B1	hsa-mir-106a-5p	ISOC1	hsa-mir-28-5p	N4BP1	hsa-mir-20b-5p	PTEN	hsa-mir-20b-5p	SMAD5	hsa-mir-193b-3p	UBFD1
hsa-mir-10a-5p	ALKBH4	hsa-mir-22-3p	CHD9	hsa-mir-106a-5p	FAM160B1	hsa-mir-20b-5p	ISOC1	hsa-mir-103a-3p	N4BP1	hsa-mir-193b-3p	PTEN	hsa-mir-17-5p	SMAD6	hsa-mir-103a-3p	UBN2
hsa-mir-193b-3p	ALKBH4	hsa-mir-210-3p	CHD9	hsa-mir-20b-5p	FAM160B1	hsa-mir-17-5p	ISY1	hsa-mir-107	N4BP1	hsa-mir-17-5p	PTENP1	hsa-mir-20a-5p	SMAD6	hsa-mir-10a-5p	UBN2
hsa-mir-21-5p	ALMS1	hsa-mir-20b-5p	CHD9	hsa-mir-28-5p	FAM168A	hsa-mir-20a-5p	ISY1	hsa-mir-20b-5p	N4BP1	hsa-mir-20a-5p	PTENP1	hsa-mir-20b-5p	SMAD6	hsa-mir-222-3p	UBN2
hsa-mir-22-3p	ALMS1	hsa-mir-10a-5p	CHDH	hsa-mir-10a-5p	FAM168A	hsa-mir-106a-5p	ISY1	hsa-mir-1224-5p	N4BP1	hsa-mir-17-5p	PTGER4	hsa-mir-20a-5p	SMAD7	hsa-mir-17-5p	UBOX5
hsa-mir-103a-3p	AMOT	hsa-mir-193b-3p	CHDH	hsa-mir-21-5p	FAM20B	hsa-mir-320b	ISY1	hsa-mir-320b	N4BP1	hsa-mir-20a-5p	PTGER4	hsa-mir-21-5p	SMAD7	hsa-mir-20a-5p	UBOX5
hsa-mir-107	AMOT	hsa-mir-17-5p	CHIC1	hsa-mir-215-5p	FAM20B	hsa-mir-17-5p	ITCH	hsa-mir-17-5p	N4BP2L2	hsa-mir-20b-5p	PTGER4	hsa-mir-21-5p	Smad7	hsa-mir-106a-5p	UBOX5
hsa-mir-17-5p	ANKFY1	hsa-mir-20a-5p	CHIC1	hsa-mir-193b-3p	FAM20B	hsa-mir-20a-5p	ITCH	hsa-mir-20a-5p	N4BP2L2	hsa-mir-17-5p	PTGES3	hsa-mir-103a-3p	SMAD7	hsa-mir-20b-5p	UBOX5
hsa-mir-20a-5p	ANKFY1	hsa-mir-20b-5p	CHIC1	hsa-mir-17-5p	FAM210A	hsa-mir-20b-5p	ITCH	hsa-mir-106a-5p	N4BP2L2	hsa-mir-20a-5p	PTGES3	hsa-mir-21-5p	SMARCA4	hsa-mir-21-5p	UBR3
hsa-mir-103a-3p	ANKFY1	hsa-mir-17-5p	CHST14	hsa-mir-20a-5p	FAM210A	hsa-mir-17-5p	ITGA2	hsa-mir-20b-5p	N4BP2L2	hsa-mir-20b-5p	PTGES3	hsa-mir-222-3p	SMARCA4	hsa-mir-103a-3p	UBR3
hsa-mir-107	ANKFY1	hsa-mir-106a-5p	CHST14	hsa-mir-106a-5p	FAM210A	hsa-mir-20a-5p	ITGA2	hsa-mir-17-5p	NAA50	hsa-mir-17-5p	PTGFRN	hsa-mir-103a-3p	SMARCA5	hsa-mir-107	UBR3
hsa-mir-20b-5p	ANKFY1	hsa-mir-193b-3p	CHST14	hsa-mir-20b-5p	FAM210A	hsa-mir-103a-3p	ITGA2	hsa-mir-20a-5p	NAA50	hsa-mir-20a-5p	PTGFRN	hsa-mir-107	SMARCA5	hsa-mir-17-5p	UBR5
hsa-mir-193b-3p	ANKFY1	hsa-mir-17-5p	CHSY1	hsa-mir-17-5p	FAM213A	hsa-mir-106a-5p	ITGA2	hsa-mir-21-5p	NAA50	hsa-mir-23a-3p	PTGFRN	hsa-mir-103a-3p	SMARCE1	hsa-mir-20a-5p	UBR5

Datos complementarios

hsa-mir-1224-5p	ANKFY1	hsa-mir-20a-5p	CHSY1	hsa-mir-20a-5p	FAM213A	hsa-mir-107	ITGA2	hsa-mir-215-5p	NAA50	hsa-mir-106a-5p	PTGFRN	hsa-mir-107	SMARCE1	hsa-mir-21-5p	UBR5
hsa-mir-17-5p	ANKH	hsa-mir-106a-5p	CHSY1	hsa-mir-106a-5p	FAM213A	hsa-mir-20b-5p	ITGA2	hsa-mir-20b-5p	NAA50	hsa-mir-20b-5p	PTGFRN	hsa-mir-215-5p	SMC2	hsa-mir-22-3p	UBR5
hsa-mir-20a-5p	ANKH	hsa-mir-20b-5p	CHSY1	hsa-mir-20b-5p	FAM213A	hsa-mir-17-5p	ITGB1	hsa-mir-17-5p	NABP1	hsa-mir-17-5p	PTGIS	hsa-mir-222-3p	SMC2	hsa-mir-20b-5p	UBR5
hsa-mir-106a-5p	ANKH	hsa-mir-17-5p	CHTF8	hsa-mir-103a-3p	FAM229B	hsa-mir-20a-5p	ITGB1	hsa-mir-20a-5p	NABP1	hsa-mir-20a-5p	PTGIS	hsa-mir-10a-5p	SMCHD1	hsa-mir-222-3p	UBR7
hsa-mir-20b-5p	ANKH	hsa-mir-106a-5p	CHTF8	hsa-mir-107	FAM229B	hsa-mir-106a-5p	ITGB1	hsa-mir-106a-5p	NABP1	hsa-mir-106a-5p	PTGIS	hsa-mir-210-3p	SMCHD1	hsa-mir-193b-3p	UBR7
hsa-mir-17-5p	ANKIB1	hsa-mir-17-5p	CHURC1	hsa-mir-17-5p	FAM241A	hsa-mir-215-5p	ITGB1	hsa-mir-20b-5p	NABP1	hsa-mir-20b-5p	PTGIS	hsa-mir-17-5p	SMIM13	hsa-mir-17-5p	UBXN2A
hsa-mir-20a-5p	ANKIB1	hsa-mir-20a-5p	CHURC1	hsa-mir-29c-3p	FAM241A	hsa-mir-20b-5p	ITGB1	hsa-mir-23a-3p	NACC1	hsa-mir-20a-5p	PTMS	hsa-mir-20a-5p	SMIM13	hsa-mir-20a-5p	UBXN2A
hsa-mir-20b-5p	ANKIB1	hsa-mir-20b-5p	CHURC1	hsa-mir-106a-5p	FAM241A	hsa-mir-20b-5p	ITGB1	hsa-mir-103a-3p	NACC1	hsa-mir-193b-3p	PTMS	hsa-mir-106a-5p	SMIM13	hsa-mir-106a-5p	UBXN2A
hsa-mir-17-5p	ANKRD12	hsa-mir-222-3p	CIAPIN1	hsa-mir-215-5p	FAM241A	hsa-mir-17-5p	ITGB8	hsa-mir-107	NACC1	hsa-mir-17-5p	PTP4A1	hsa-mir-20b-5p	SMIM13	hsa-mir-34b-5p	UBXN2A
hsa-mir-20a-5p	ANKRD12	hsa-mir-193b-3p	CIAPIN1	hsa-mir-20b-5p	FAM241A	hsa-mir-20a-5p	ITGB8	hsa-mir-17-5p	NACC2	hsa-mir-20a-5p	PTP4A1	hsa-mir-17-5p	SMOC1	hsa-mir-20b-5p	UBXN2A
hsa-mir-20b-5p	ANKRD12	hsa-mir-17-5p	CIT	hsa-mir-17-5p	FAM46C	hsa-mir-21-5p	ITGB8	hsa-mir-20a-5p	NACC2	hsa-mir-106a-5p	PTP4A1	hsa-mir-20a-5p	SMOC1	hsa-mir-17-5p	UGCG
hsa-mir-17-5p	ANKRD13C	hsa-mir-20a-5p	CIT	hsa-mir-20a-5p	FAM46C	hsa-mir-17-5p	ITPKB	hsa-mir-103a-3p	NACC2	hsa-mir-29c-3p	PTP4A1	hsa-mir-106a-5p	SMOC1	hsa-mir-20a-5p	UGCG
hsa-mir-20a-5p	ANKRD13C	hsa-mir-215-5p	CIT	hsa-mir-20b-5p	FAM46C	hsa-mir-20a-5p	ITPKB	hsa-mir-106a-5p	NACC2	hsa-mir-20b-5p	PTP4A1	hsa-mir-20b-5p	SMOC1	hsa-mir-106a-5p	UGCG
hsa-mir-29c-3p	ANKRD13C	hsa-mir-20b-5p	CIT	hsa-mir-103a-3p	FAM49A	hsa-mir-20b-5p	ITPKB	hsa-mir-107	NACC2	hsa-mir-17-5p	PTPDC1	hsa-mir-17-5p	SNAP47	hsa-mir-20b-5p	UGCG
hsa-mir-20b-5p	ANKRD13C	hsa-mir-17-5p	CKAP2	hsa-mir-107	FAM49A	hsa-mir-21-5p	IVNS1ABP	hsa-mir-10a-5p	NACC2	hsa-mir-20a-5p	PTPDC1	hsa-mir-20a-5p	SNAP47	hsa-mir-29c-3p	ULBP2
hsa-mir-17-5p	ANKRD33B	hsa-mir-20a-5p	CKAP2	hsa-mir-222-3p	FAM53C	hsa-mir-103a-3p	IVNS1ABP	hsa-mir-20b-5p	NACC2	hsa-mir-21-5p	PTPDC1	hsa-mir-106a-5p	SNAP47	hsa-mir-34b-5p	ULBP2
hsa-mir-20a-5p	ANKRD33B	hsa-mir-106a-5p	CKAP2	hsa-mir-29c-3p	FAM53C	hsa-mir-21-5p	JADE3	hsa-mir-17-5p	NAGK	hsa-mir-23a-3p	PTPDC1	hsa-mir-20b-5p	SNAP47	hsa-mir-17-5p	ULK1
hsa-mir-106a-5p	ANKRD33B	hsa-mir-222-3p	CKAP2	hsa-mir-17-5p	FAM57A	hsa-mir-193b-3p	JADE3	hsa-mir-20a-5p	NAGK	hsa-mir-106a-5p	PTPDC1	hsa-mir-103a-3p	SNCG	hsa-mir-20a-5p	ULK1
hsa-mir-10a-5p	ANKRD33B	hsa-mir-20b-5p	CKAP2	hsa-mir-20a-5p	FAM57A	hsa-mir-17-5p	JAK1	hsa-mir-106a-5p	NAGK	hsa-mir-20b-5p	PTPDC1	hsa-mir-107	SNCG	hsa-mir-106a-5p	ULK1
hsa-mir-20b-5p	ANKRD33B	hsa-mir-215-5p	CKAP2L	hsa-mir-20b-5p	FAM57A	hsa-mir-20a-5p	JAK1	hsa-mir-20b-5p	NAGK	hsa-mir-23a-3p	PTPN11	hsa-mir-21-5p	SNRK	hsa-mir-20b-5p	ULK1
hsa-mir-17-5p	ANKRD50	hsa-mir-193b-3p	CKAP2L	hsa-mir-17-5p	FAM83D	hsa-mir-107	JAK1	hsa-mir-17-5p	NAP1L1	hsa-mir-193b-3p	PTPN11	hsa-mir-193b-3p	SNRK	hsa-mir-320b	ULK1
hsa-mir-20a-5p	ANKRD50	hsa-mir-21-5p	CKAP5	hsa-mir-20a-5p	FAM83D	hsa-mir-20b-5p	JAK1	hsa-mir-20a-5p	NAP1L1	hsa-mir-21-5p	PTPN14	hsa-mir-17-5p	SNTB2	hsa-mir-22b-5p	UNG
hsa-mir-106a-5p	ANKRD50	hsa-mir-103a-3p	CKAP5	hsa-mir-215-5p	FAM83D	hsa-mir-103a-3p	JOSD1	hsa-mir-10a-5p	NAP1L1	hsa-mir-23a-3p	PTPN14	hsa-mir-20a-5p	SNTB2	hsa-mir-215-5p	UNG
hsa-mir-20b-5p	ANKRD50	hsa-mir-103a-3p	CKMT1A	hsa-mir-20b-5p	FAM83D	hsa-mir-107	JOSD1	hsa-mir-17-5p	NAPEPLD	hsa-mir-21-5p	PTPN3	hsa-mir-103a-3p	SNTB2	hsa-mir-17-5p	UNK
hsa-mir-17-5p	ANKRD52	hsa-mir-107	CKMT1A	hsa-mir-17-5p	FAM89A	hsa-mir-17-5p	KAT2B	hsa-mir-193b-3p	NAPEPLD	hsa-mir-103a-3p	PTPN3	hsa-mir-107	SNTB2	hsa-mir-20a-5p	UNK
hsa-mir-20a-5p	ANKRD52	hsa-mir-17-5p	CLEC12B	hsa-mir-20a-5p	FAM89A	hsa-mir-215-5p	KAT2B	hsa-mir-17-5p	NARS	hsa-mir-17-5p	PTPN4	hsa-mir-10a-5p	SNTB2	hsa-mir-106a-5p	UNK
hsa-mir-106a-5p	ANKRD52	hsa-mir-20a-5p	CLEC12B	hsa-mir-103a-3p	FAM89A	hsa-mir-21-5p	KAT6A	hsa-mir-20a-5p	NARS	hsa-mir-20a-5p	PTPN4	hsa-mir-20b-5p	SNTB2	hsa-mir-20b-5p	UNK
hsa-mir-151a-3p	ANKRD52	hsa-mir-106a-5p	CLEC12B	hsa-mir-106a-5p	FAM89A	hsa-mir-193b-3p	KAT6A	hsa-mir-106a-5p	NARS	hsa-mir-106a-5p	PTPN4	hsa-mir-10a-5p	SNX4	hsa-mir-20a-5p	UQCRC1
hsa-mir-20b-5p	ANKRD52	hsa-mir-20b-5p	CLEC12B	hsa-mir-20b-5p	FAM89A	hsa-mir-17-5p	KATNAL1	hsa-mir-222-3p	NARS	hsa-mir-20b-5p	PTPN4	hsa-mir-222-3p	SNX4	hsa-mir-320b	UQCRC1
hsa-mir-17-5p	ANKS4B	hsa-mir-17-5p	CLIC4	hsa-mir-103a-3p	FAM98A	hsa-mir-20a-5p	KATNAL1	hsa-mir-20b-5p	NARS	hsa-mir-10a-5p	PTPRG	hsa-mir-215-5p	SOAT1	hsa-mir-17-5p	UQCRC1
hsa-mir-20a-5p	ANKS4B	hsa-mir-20a-5p	CLIC4	hsa-mir-107	FAM98A	hsa-mir-103a-3p	KATNAL1	hsa-mir-17-5p	NAT8L	hsa-mir-193b-3p	PTPRG	hsa-mir-193b-3p	SOAT1	hsa-mir-23a-3p	UQCRC1
hsa-mir-106a-5p	ANKS4B	hsa-mir-106a-5p	CLIC4	hsa-mir-103a-3p	FAM9C	hsa-mir-106a-5p	KATNAL1	hsa-mir-193b-3p	NAT8L	hsa-mir-17-5p	PTPRO	hsa-mir-17-5p	SOCS5	hsa-mir-103a-3p	USP15
hsa-mir-20b-5p	ANKS4B	hsa-mir-20b-5p	CLIC4	hsa-mir-107	FAM9C	hsa-mir-20b-5p	KATNAL1	hsa-mir-17-5p	NBL1	hsa-mir-20a-5p	PTPRO	hsa-mir-20a-5p	SOCS5	hsa-mir-222-3p	USP15
hsa-mir-17-5p	APIG1	hsa-mir-193b-3p	CLIC4	hsa-mir-17-5p	FANCA	hsa-mir-215-5p	KBTBD11	hsa-mir-20a-5p	NBL1	hsa-mir-10a-5p	PTPRT	hsa-mir-21-5p	SOCS5	hsa-mir-17-5p	USP16
hsa-mir-20a-5p	APIG1	hsa-mir-1224-5p	CLIC4	hsa-mir-193b-3p	FANCA	hsa-mir-193b-3p	KBTBD11	hsa-mir-106a-5p	NBL1	hsa-mir-215-5p	PTPRT	hsa-mir-106a-5p	SOCS5	hsa-mir-20a-5p	USP16
hsa-mir-20b-5p	APIG1	hsa-mir-103a-3p	CLIP1	hsa-mir-1224-5p	FANCA	hsa-mir-17-5p	KCNA7	hsa-mir-20b-5p	NBL1	hsa-mir-17-5p	PUDP	hsa-mir-20b-5p	SOCS5	hsa-mir-20b-5p	USP16
hsa-mir-215-5p	AP3M2	hsa-mir-107	CLIP1	hsa-mir-23a-3p	FANCG	hsa-mir-20a-5p	KCNA7	hsa-mir-17-5p	NCAPD2	hsa-mir-106a-5p	PUDP	hsa-mir-17-5p	SOCS6	hsa-mir-17-5p	USP28
hsa-mir-193b-3p	AP3M2	hsa-mir-17-5p	CLIP4	hsa-mir-193b-3p	FANCG	hsa-mir-106a-5p	KCNA7	hsa-mir-20a-5p	NCAPD2	hsa-mir-20a-5p	PURA	hsa-mir-21-5p	SOCS6	hsa-mir-20a-5p	USP28
hsa-mir-21-5p	APAF1	hsa-mir-20a-5p	CLIP4	hsa-mir-21-5p	FANCI	hsa-mir-20b-5p	KCNA7	hsa-mir-222-3p	NCAPD2	hsa-mir-21-5p	PURA	hsa-mir-23a-3p	SOCS6	hsa-mir-20b-5p	USP28
hsa-mir-23a-3p	APAF1	hsa-mir-21-5p	CLIP4	hsa-mir-193b-3p	FANCI	hsa-mir-17-5p	KCNB1	hsa-mir-20b-5p	NCAPD2	hsa-mir-103a-3p	PURA	hsa-mir-17-5p	SOCS7	hsa-mir-17-5p	USP3
hsa-mir-21-5p	APC	hsa-mir-106a-5p	CLIP4	hsa-mir-17-5p	FAS	hsa-mir-106a-5p	KCNB1	hsa-mir-193b-3p	NCAPD2	hsa-mir-107	PURA	hsa-mir-20a-5p	SOCS7	hsa-mir-20a-5p	USP3
hsa-mir-106a-5p	APC	hsa-mir-215-5p	CLIP4	hsa-mir-21-5p	FAS	hsa-mir-106a-5p	KCNB1	hsa-mir-21-5p	NCAPG	hsa-mir-34b-5p	PURA	hsa-mir-106a-5p	SOCS7	hsa-mir-20b-5p	USP3
hsa-mir-210-3p	APC	hsa-mir-20b-5p	CLIP4	hsa-mir-23a-3p	FAS	hsa-mir-210-3p	KCNB1	hsa-mir-193b-3p	NCAPG	hsa-mir-17-5p	PURB	hsa-mir-20b-5p	SOCS7	hsa-mir-17-5p	USP32
hsa-mir-215-5p	APC	hsa-mir-17-5p	CLOCK	hsa-mir-106a-5p	FAS	hsa-mir-20b-5p	KCNB1	hsa-mir-215-5p	NCAPH	hsa-mir-20a-5p	PURB	hsa-mir-1224-5p	SOCS7	hsa-mir-20a-5p	USP32

Datos complementarios

hsa-mir-17-5p	APOH	hsa-mir-20a-5p	CLOCK	hsa-mir-17-5p	FASN	hsa-mir-17-5p	KCND3	hsa-mir-193b-3p	NCAH	hsa-mir-21-5p	PURB	hsa-mir-17-5p	SOD2	hsa-mir-106a-5p	USP32
hsa-mir-20a-5p	APOH	hsa-mir-21-5p	CLOCK	hsa-mir-10a-5p	FASN	hsa-mir-20a-5p	KCND3	hsa-mir-17-5p	NCOA3	hsa-mir-103a-3p	PURB	hsa-mir-20a-5p	SOD2	hsa-mir-20b-5p	USP32
hsa-mir-106a-5p	APOH	hsa-mir-107	CLOCK	hsa-mir-222-3p	FASN	hsa-mir-106a-5p	KCND3	hsa-mir-20a-5p	NCOA3	hsa-mir-106a-5p	PURB	hsa-mir-23a-3p	SOD2	hsa-mir-21-5p	USP34
hsa-mir-20b-5p	APOH	hsa-mir-20b-5p	CLOCK	hsa-mir-193b-3p	FASN	hsa-mir-20b-5p	KCND3	hsa-mir-21-5p	NCOA3	hsa-mir-107	PURB	hsa-mir-106a-5p	SOD2	hsa-mir-23a-3p	USP34
hsa-mir-21-5p	APOLD1	hsa-mir-215-5p	CLSTN1	hsa-mir-17-5p	FAXC	hsa-mir-210-3p	KCNJ6	hsa-mir-215-5p	NCOA3	hsa-mir-151a-3p	PURB	hsa-mir-222-3p	SOD2	hsa-mir-103a-3p	USP42
hsa-mir-215-5p	APOLD1	hsa-mir-193b-3p	CLSTN1	hsa-mir-20a-5p	FAXC	hsa-mir-151a-3p	KCNJ6	hsa-mir-20b-5p	NCOA3	hsa-mir-20b-5p	PURB	hsa-mir-20b-5p	SOD2	hsa-mir-107	USP42
hsa-mir-193b-3p	APOLD1	hsa-mir-17-5p	CLU	hsa-mir-106a-5p	FAXC	hsa-mir-17-5p	KCNJ8	hsa-mir-20a-5p	NCOR2	hsa-mir-320b	PURB	hsa-mir-17-5p	SON	hsa-mir-17-5p	USP48
hsa-mir-17-5p	APP	hsa-mir-21-5p	CLU	hsa-mir-215-5p	FAXC	hsa-mir-20a-5p	KCNJ8	hsa-mir-10a-5p	NCOR2	hsa-mir-21-5p	PURG	hsa-mir-20a-5p	SON	hsa-mir-20a-5p	USP48
hsa-mir-20a-5p	APP	hsa-mir-17-5p	CMPK1	hsa-mir-20b-5p	FAXC	hsa-mir-106a-5p	KCNJ8	hsa-mir-21-5p	NCSTN	hsa-mir-29c-3p	PURG	hsa-mir-103a-3p	SON	hsa-mir-106a-5p	USP48
hsa-mir-106a-5p	APP	hsa-mir-20a-5p	CMPK1	hsa-mir-215-5p	FBN1	hsa-mir-20b-5p	KCNJ8	hsa-mir-10a-5p	NCSTN	hsa-mir-17-5p	PVR	hsa-mir-106a-5p	SON	hsa-mir-20b-5p	USP48
hsa-mir-222-3p	APP	hsa-mir-10a-5p	CMPK1	hsa-mir-29c-3p	FBN1	hsa-mir-17-5p	KCNK6	hsa-mir-17-5p	ND2	hsa-mir-20a-5p	PVR	hsa-mir-10a-5p	SON	hsa-mir-1246	USP48
hsa-mir-21-5p	APPL1	hsa-mir-215-5p	CMPK1	hsa-mir-21-5p	FBXL13	hsa-mir-20a-5p	KCNK6	hsa-mir-320b	ND2	hsa-mir-106a-5p	PVR	hsa-mir-222-3p	SON	hsa-mir-28-5p	USP9X
hsa-mir-215-5p	APPL1	hsa-mir-20b-5p	CMPK1	hsa-mir-320b	FBXL13	hsa-mir-106a-5p	KCNK6	hsa-mir-215-5p	NDE1	hsa-mir-20b-5p	PVR	hsa-mir-20b-5p	SON	hsa-mir-10a-5p	USP9X
hsa-mir-17-5p	ARAP2	hsa-mir-17-5p	CMTR2	hsa-mir-222-3p	FBXL18	hsa-mir-20b-5p	KCNK6	hsa-mir-151a-3p	NDE1	hsa-mir-17-5p	PXK	hsa-mir-17-5p	SORCS2	hsa-mir-222-3p	USP9X
hsa-mir-20a-5p	ARAP2	hsa-mir-20a-5p	CMTR2	hsa-mir-193b-3p	FBXL18	hsa-mir-17-5p	KCNMB1	hsa-mir-17-5p	NEK8	hsa-mir-20a-5p	PXK	hsa-mir-20a-5p	SORCS2	hsa-mir-17-5p	UXS1
hsa-mir-20b-5p	ARAP2	hsa-mir-20b-5p	CMTR2	hsa-mir-17-5p	FBXL5	hsa-mir-20a-5p	KCNMB1	hsa-mir-20a-5p	NEK8	hsa-mir-106a-5p	PXK	hsa-mir-106a-5p	SORCS2	hsa-mir-20a-5p	UXS1
hsa-mir-17-5p	ARCN1	hsa-mir-17-5p	CNEP1R1	hsa-mir-20a-5p	FBXL5	hsa-mir-106a-5p	KCNMB1	hsa-mir-106a-5p	NEK8	hsa-mir-20b-5p	PXK	hsa-mir-20b-5p	SORCS2	hsa-mir-20b-5p	UXS1
hsa-mir-20a-5p	ARCN1	hsa-mir-215-5p	CNEP1R1	hsa-mir-106a-5p	FBXL5	hsa-mir-20b-5p	KCNMB1	hsa-mir-20b-5p	NEK8	hsa-mir-17-5p	QKI	hsa-mir-21-5p	SOWAHC	hsa-mir-21-5p	VASH2
hsa-mir-20b-5p	ARCN1	hsa-mir-17-5p	CNKSR3	hsa-mir-22-3p	FBXL5	hsa-mir-22-3p	KCTD10	hsa-mir-17-5p	NETO2	hsa-mir-20a-5p	QKI	hsa-mir-103a-3p	SOWAHC	hsa-mir-215-5p	VASH2
hsa-mir-193b-3p	ARCN1	hsa-mir-20a-5p	CNKSR3	hsa-mir-17-5p	FBXL7	hsa-mir-193b-3p	KCTD10	hsa-mir-20a-5p	NETO2	hsa-mir-106a-5p	QKI	hsa-mir-107	SOWAHC	hsa-mir-22-3p	VASN
hsa-mir-10a-5p	ARFGEF1	hsa-mir-106a-5p	CNKSR3	hsa-mir-20a-5p	FBXL7	hsa-mir-22-3p	KCTD12	hsa-mir-21-5p	NETO2	hsa-mir-222-3p	QKI	hsa-mir-215-5p	SOWAHC	hsa-mir-34b-5p	VASN
hsa-mir-215-5p	ARFGEF1	hsa-mir-10a-5p	CNKSR3	hsa-mir-106a-5p	FBXL7	hsa-mir-215-5p	KCTD12	hsa-mir-106a-5p	NETO2	hsa-mir-20b-5p	QKI	hsa-mir-29c-3p	SOWAHC	hsa-mir-23a-3p	VAV3
hsa-mir-103a-3p	ARGLU1	hsa-mir-20b-5p	CNKSR3	hsa-mir-20b-5p	FBXL7	hsa-mir-215-5p	KCTD15	hsa-mir-20b-5p	NETO2	hsa-mir-17-5p	QRFPR	hsa-mir-193b-3p	SOWAHC	hsa-mir-193b-3p	VAV3
hsa-mir-107	ARGLU1	hsa-mir-103a-3p	CNNM2	hsa-mir-17-5p	FBXO10	hsa-mir-29c-3p	KCTD15	hsa-mir-107	NF1	hsa-mir-20a-5p	QRFPR	hsa-mir-17-5p	SOX4	hsa-mir-103a-3p	VCAN
hsa-mir-17-5p	ARHGAP1	hsa-mir-107	CNNM2	hsa-mir-20a-5p	FBXO10	hsa-mir-103a-3p	KDEL1	hsa-mir-193b-3p	NF1	hsa-mir-106a-5p	QRFPR	hsa-mir-20a-5p	SOX4	hsa-mir-107	VCAN
hsa-mir-20a-5p	ARHGAP1	hsa-mir-23a-3p	CNOT1	hsa-mir-20b-5p	FBXO10	hsa-mir-107	KDEL1	hsa-mir-10a-5p	NF2	hsa-mir-20b-5p	QRFPR	hsa-mir-106a-5p	SOX4	hsa-mir-222-3p	VCL
hsa-mir-106a-5p	ARHGAP1	hsa-mir-193b-3p	CNOT1	hsa-mir-17-5p	FBXO21	hsa-mir-20a-5p	KDM4D	hsa-mir-193b-3p	NF2	hsa-mir-17-5p	QSOX1	hsa-mir-20b-5p	SOX4	hsa-mir-320b	VCL
hsa-mir-34b-5p	ARHGAP1	hsa-mir-17-5p	CNOT4	hsa-mir-20a-5p	FBXO21	hsa-mir-215-5p	KDM4D	hsa-mir-17-5p	NFAT5	hsa-mir-20a-5p	QSOX1	hsa-mir-21-5p	SP1	hsa-mir-17-5p	VCPKMT
hsa-mir-20b-5p	ARHGAP1	hsa-mir-20a-5p	CNOT4	hsa-mir-222-3p	FBXO21	hsa-mir-17-5p	KDM6B	hsa-mir-20a-5p	NFAT5	hsa-mir-106a-5p	QSOX1	hsa-mir-22-3p	SP1	hsa-mir-20a-5p	VCPKMT
hsa-mir-215-5p	ARHGAP11A	hsa-mir-106a-5p	CNOT4	hsa-mir-20b-5p	FBXO21	hsa-mir-20a-5p	KDM6B	hsa-mir-21-5p	NFAT5	hsa-mir-20b-5p	QSOX1	hsa-mir-29c-3p	SP1	hsa-mir-20b-5p	VCPKMT
hsa-mir-193b-3p	ARHGAP11A	hsa-mir-34b-5p	CNOT4	hsa-mir-17-5p	FBXO28	hsa-mir-106a-5p	KDM6B	hsa-mir-106a-5p	NFAT5	hsa-mir-28-5p	R3HDM4	hsa-mir-17-5p	SP2	hsa-mir-17-5p	VDAC1
hsa-mir-17-5p	ARHGAP12	hsa-mir-20b-5p	CNOT4	hsa-mir-320b	FBXO28	hsa-mir-29c-3p	KDM6B	hsa-mir-20b-5p	NFAT5	hsa-mir-29c-3p	R3HDM4	hsa-mir-20a-5p	SP2	hsa-mir-20a-5p	VDAC1
hsa-mir-20a-5p	ARHGAP12	hsa-mir-23a-3p	CNOT6	hsa-mir-20a-5p	FBXO3	hsa-mir-20b-5p	KDM6B	hsa-mir-17-5p	NFATC2IP	hsa-mir-17-5p	RAB10	hsa-mir-106a-5p	SP2	hsa-mir-106a-5p	VDAC1
hsa-mir-106a-5p	ARHGAP12	hsa-mir-10a-5p	CNOT6	hsa-mir-21-5p	FBXO3	hsa-mir-20a-5p	KIAA0100	hsa-mir-20a-5p	NFATC2IP	hsa-mir-20a-5p	RAB10	hsa-mir-20b-5p	SP2	hsa-mir-10a-5p	VDAC1
hsa-mir-20b-5p	ARHGAP12	hsa-mir-29c-3p	CNOT6	hsa-mir-17-5p	FBXO31	hsa-mir-10a-5p	KIAA0100	hsa-mir-20b-5p	NFATC2IP	hsa-mir-103a-3p	RAB10	hsa-mir-17-5p	SP4	hsa-mir-20b-5p	VDAC1
hsa-mir-10a-5p	ARHGAP19	hsa-mir-193b-3p	CNOT6	hsa-mir-20a-5p	FBXO31	hsa-mir-17-5p	KIAA0232	hsa-mir-193b-3p	NFATC2IP	hsa-mir-106a-5p	RAB10	hsa-mir-20a-5p	SP4	hsa-mir-17-5p	VEGFA
hsa-mir-215-5p	ARHGAP19	hsa-mir-17-5p	CNOT6L	hsa-mir-10a-5p	FBXO31	hsa-mir-20a-5p	KIAA0232	hsa-mir-107	NFIA	hsa-mir-106a-5p	RAB10	hsa-mir-106a-5p	SP4	hsa-mir-20a-5p	VEGFA
hsa-mir-193b-3p	ARHGAP19	hsa-mir-20a-5p	CNOT6L	hsa-mir-20b-5p	FBXO31	hsa-mir-106a-5p	KIAA0232	hsa-mir-103a-3p	NFIA	hsa-mir-20b-5p	RAB10	hsa-mir-20b-5p	SP4	hsa-mir-20a-5p	Vegfa
hsa-mir-17-5p	ARHGAP35	hsa-mir-106a-5p	CNOT6L	hsa-mir-17-5p	FBXO48	hsa-mir-20b-5p	KIAA0232	hsa-mir-107	NFIA	hsa-mir-17-5p	RAB11FIP1	hsa-mir-215-5p	SPAG9	hsa-mir-21-5p	VEGFA
hsa-mir-20a-5p	ARHGAP35	hsa-mir-20b-5p	CNOT6L	hsa-mir-20a-5p	FBXO48	hsa-mir-17-5p	KIAA0513	hsa-mir-193b-3p	NFIA	hsa-mir-20a-5p	RAB11FIP1	hsa-mir-193b-3p	SPAG9	hsa-mir-106a-5p	VEGFA
hsa-mir-210-3p	ARHGAP35	hsa-mir-17-5p	CNOT7	hsa-mir-20b-5p	FBXO48	hsa-mir-20a-5p	KIAA0513	hsa-mir-17-5p	NFIB	hsa-mir-106a-5p	RAB11FIP1	hsa-mir-10a-5p	SPARC	hsa-mir-107	VEGFA
hsa-mir-20b-5p	ARHGAP35	hsa-mir-20a-5p	CNOT7	hsa-mir-215-5p	FBXO5	hsa-mir-106a-5p	KIAA0513	hsa-mir-10a-5p	NFIB	hsa-mir-29c-3p	RAB11FIP1	hsa-mir-29c-3p	SPARC	hsa-mir-29c-3p	VEGFA
hsa-mir-28-5p	ARHGAP42	hsa-mir-20b-5p	CNOT7	hsa-mir-151a-3p	FBXO5	hsa-mir-20b-5p	KIAA0513	hsa-mir-21-5p	NFIB	hsa-mir-20b-5p	RAB11FIP1	hsa-mir-21-5p	SPATS2L	hsa-mir-20b-5p	VEGFA
hsa-mir-222-3p	ARHGAP42	hsa-mir-21-5p	COBLL1	hsa-mir-193b-3p	FBXO5	hsa-mir-29c-3p	KIAA0895	hsa-mir-106a-5p	NFIB	hsa-mir-21-5p	RAB11FIP2	hsa-mir-103a-3p	SPATS2L	hsa-mir-21-5p	VHL
hsa-mir-17-5p	ARHGAP5	hsa-mir-215-5p	COBLL1	hsa-mir-215-5p	FBXW2	hsa-mir-1246	KIAA0895	hsa-mir-20b-5p	NFIB	hsa-mir-215-5p	RAB11FIP2	hsa-mir-17-5p	SPCS1	hsa-mir-29c-3p	VHL
hsa-mir-106a-5p	ARHGAP5	hsa-mir-17-5p	COIL	hsa-mir-222-3p	FBXW2	hsa-mir-1246	KIAA1147	hsa-mir-20b-5p	NFIB	hsa-mir-17-5p	RAB12	hsa-mir-20a-5p	SPCS1	hsa-mir-17-5p	VPS13C
hsa-mir-17-5p	ARHGEF18	hsa-mir-20a-5p	COIL	hsa-mir-103a-5p	FBXW7	hsa-mir-20a-5p	KIAA1147	hsa-mir-28-5p	NFIC	hsa-mir-20a-5p	RAB12	hsa-mir-106a-5p	SPCS1	hsa-mir-20a-5p	VPS13C

Datos complementarios

hsa-mir-20a-5p	ARHGEF18	hsa-mir-106a-5p	COIL	3p	hsa-mir-107	FBXW7	hsa-mir-106a-5p	KIAA1147	hsa-mir-210-3p	NFIC	hsa-mir-20b-5p	RAB12	hsa-mir-20b-5p	SPCS1	hsa-mir-215-5p	VPS13C
hsa-mir-20b-5p	ARHGEF18	hsa-mir-222-3p	COIL	hsa-mir-103a-3p	FCF1		hsa-mir-10a-5p	KIAA1147	hsa-mir-215-5p	NFKBIZ	hsa-mir-103a-3p	RAB1B	hsa-mir-21-5p	SPG11	hsa-mir-20b-5p	VPS13C
hsa-mir-22-3p	ARHGEF26	hsa-mir-20b-5p	COIL	hsa-mir-107	FCF1		hsa-mir-20b-5p	KIAA1147	hsa-mir-193b-3p	NFKBIZ	hsa-mir-107	RAB1B	hsa-mir-22-3p	SPG11	hsa-mir-17-5p	VPS26A
hsa-mir-215-5p	ARHGEF26	hsa-mir-21-5p	COL4A1	hsa-mir-17-5p	FCHO2		hsa-mir-17-5p	KIAA1191	hsa-mir-17-5p	NHLRC3	hsa-mir-17-5p	RAB22A	hsa-mir-17-5p	SPIB	hsa-mir-20a-5p	VPS26A
hsa-mir-17-5p	ARHGEF7	hsa-mir-29c-3p	COL4A1	hsa-mir-20a-5p	FCHO2		hsa-mir-20a-5p	KIAA1191	hsa-mir-20a-5p	NHLRC3	hsa-mir-20a-5p	RAB22A	hsa-mir-20a-5p	SPIB	hsa-mir-21-5p	VPS26A
hsa-mir-20a-5p	ARHGEF7	hsa-mir-193b-3p	COL4A1	hsa-mir-106a-5p	FCHO2		hsa-mir-106a-5p	KIAA1191	hsa-mir-20b-5p	NHLRC3	hsa-mir-21-5p	RAB22A	hsa-mir-106a-5p	SPIB	hsa-mir-20b-5p	VPS26A
hsa-mir-20b-5p	ARHGEF7	hsa-mir-10a-5p	COL4A2	hsa-mir-20b-5p	FCHO2		hsa-mir-20b-5p	KIAA1191	hsa-mir-17-5p	NIN	hsa-mir-106a-5p	RAB22A	hsa-mir-20b-5p	SPIB	hsa-mir-103a-3p	VPS4A
hsa-mir-222-3p	ARID1A	hsa-mir-210-3p	COL4A2	hsa-mir-17-5p	FEM1A		hsa-mir-17-5p	KIAA1551	hsa-mir-20a-5p	NIN	hsa-mir-20b-5p	RAB22A	hsa-mir-17-5p	SPOPL	hsa-mir-107	VPS4A
hsa-mir-193b-3p	ARID1A	hsa-mir-29c-3p	COL4A2	hsa-mir-20a-5p	FEM1A		hsa-mir-20a-5p	KIAA1551	hsa-mir-21-5p	NIN	hsa-mir-17-5p	RAB23	hsa-mir-20a-5p	SPOPL	hsa-mir-17-5p	VPS50
hsa-mir-17-5p	ARID4B	hsa-mir-21-5p	COL5A2	hsa-mir-106a-5p	FEM1A		hsa-mir-21-5p	KIAA1551	hsa-mir-103a-3p	NIN	hsa-mir-103a-3p	RAB23	hsa-mir-20b-5p	SPOPL	hsa-mir-20a-5p	VPS50
hsa-mir-20a-5p	ARID4B	hsa-mir-222-3p	COL5A2	hsa-mir-10a-5p	FEM1A		hsa-mir-23a-3p	KIAA1551	hsa-mir-106a-5p	NIN	hsa-mir-215-5p	RAB23	hsa-mir-17-5p	SPRED1	hsa-mir-106a-5p	VPS50
hsa-mir-106a-5p	ARID4B	hsa-mir-29c-3p	COL5A2	hsa-mir-20b-5p	FEM1A		hsa-mir-106a-5p	KIAA1551	hsa-mir-20b-5p	NIN	hsa-mir-17-5p	RAB30	hsa-mir-20a-5p	SPRED1	hsa-mir-20b-5p	VPS50
hsa-mir-20b-5p	ARID4B	hsa-mir-10a-5p	COL6A2	hsa-mir-17-5p	FEM1B		hsa-mir-10a-5p	KIAA1551	hsa-mir-17-5p	NIPA1	hsa-mir-20a-5p	RAB30	hsa-mir-103a-3p	SPRED1	hsa-mir-17-5p	VPS53
hsa-mir-22-3p	ARID5B	hsa-mir-29c-3p	COL6A2	hsa-mir-20a-5p	FEM1B		hsa-mir-20b-5p	KIAA1551	hsa-mir-20a-5p	NIPA1	hsa-mir-29c-3p	RAB30	hsa-mir-106a-5p	SPRED1	hsa-mir-20a-5p	VPS53
hsa-mir-320b	ARID5B	hsa-mir-10a-5p	COPA	hsa-mir-106a-5p	FEM1B		hsa-mir-17-5p	KIAA1841	hsa-mir-106a-5p	NIPA1	hsa-mir-20b-5p	RAB30	hsa-mir-20b-5p	SPRED1	hsa-mir-106a-5p	VPS53
hsa-mir-17-5p	ARIH1	hsa-mir-193b-3p	COPA	hsa-mir-10a-5p	FEM1B		hsa-mir-20a-5p	KIAA1841	hsa-mir-215-5p	NIPA1	hsa-mir-17-5p	RAB3IP	hsa-mir-29c-3p	SPRTN	hsa-mir-20b-5p	VPS53
hsa-mir-103a-3p	ARIH1	hsa-mir-107	COP57A	hsa-mir-29c-3p	FEM1B		hsa-mir-106a-5p	KIAA1841	hsa-mir-20b-5p	NIPA1	hsa-mir-20a-5p	RAB3IP	hsa-mir-193b-3p	SPRTN	hsa-mir-17-5p	VT11A
hsa-mir-107	ARIH1	hsa-mir-215-5p	COP57A	hsa-mir-20b-5p	FEM1B		hsa-mir-20b-5p	KIAA1841	hsa-mir-21-5p	NIPBL	hsa-mir-106a-5p	RAB3IP	hsa-mir-21-5p	SPRY2	hsa-mir-20a-5p	VT11A
hsa-mir-17-5p	ARL1	hsa-mir-17-5p	COX19	hsa-mir-17-5p	FEM1C		hsa-mir-193b-3p	KIAA1841	hsa-mir-210-3p	NIPBL	hsa-mir-20b-5p	RAB3IP	hsa-mir-23a-3p	SPRY2	hsa-mir-20b-5p	VT11A
hsa-mir-20a-5p	ARL1	hsa-mir-20a-5p	COX19	hsa-mir-20a-5p	FEM1C		hsa-mir-215-5p	KIF15	hsa-mir-17-5p	NKIRAS1	hsa-mir-29c-3p	RAB40C	hsa-mir-21-5p	SPRY4	hsa-mir-17-5p	WAC
hsa-mir-20b-5p	ARL1	hsa-mir-103a-3p	COX19	hsa-mir-103a-3p	FEM1C		hsa-mir-193b-3p	KIF15	hsa-mir-20a-5p	NKIRAS1	hsa-mir-1224-5p	RAB40C	hsa-mir-215-5p	SPRY4	hsa-mir-20a-5p	WAC
hsa-mir-103a-3p	ARL3	hsa-mir-20b-5p	COX19	hsa-mir-106a-5p	FEM1C		hsa-mir-23a-3p	KIF20A	hsa-mir-106a-5p	NKIRAS1	hsa-mir-17-5p	RAB42	hsa-mir-215-5p	SPTBN1	hsa-mir-106a-5p	WAC
hsa-mir-320b	ARL3	hsa-mir-17-5p	COX2	hsa-mir-20b-5p	FEM1C		hsa-mir-215-5p	KIF20A	hsa-mir-20b-5p	NKIRAS1	hsa-mir-20a-5p	RAB42	hsa-mir-193b-3p	SPTBN1	hsa-mir-20b-5p	WAC
hsa-mir-103a-3p	ARL4C	hsa-mir-21-5p	COX2	hsa-mir-1224-5p	FEM1C		hsa-mir-23a-3p	KIF22	hsa-mir-28-5p	NKIRAS2	hsa-mir-106a-5p	RAB42	hsa-mir-222-3p	SPTBN2	hsa-mir-17-5p	WASL
hsa-mir-215-5p	ARL4C	hsa-mir-17-5p	COX6B1	hsa-mir-215-5p	FEN1		hsa-mir-193b-3p	KIF22	hsa-mir-29c-3p	NKIRAS2	hsa-mir-20b-5p	RAB42	hsa-mir-193b-3p	SPTBN2	hsa-mir-20a-5p	WASL
hsa-mir-23a-3p	ARL6IP1	hsa-mir-20a-5p	COX6B1	hsa-mir-193b-3p	FEN1		hsa-mir-17-5p	KIF23	hsa-mir-215-5p	NKRF	hsa-mir-17-5p	RAB5B	hsa-mir-17-5p	SPTLC2	hsa-mir-106a-5p	WASL
hsa-mir-222-3p	ARL6IP1	hsa-mir-106a-5p	COX6B1	hsa-mir-21-5p	FERMT2		hsa-mir-20a-5p	KIF23	hsa-mir-222-3p	NKRF	hsa-mir-20a-5p	RAB5B	hsa-mir-20a-5p	SPTLC2	hsa-mir-20b-5p	WASL
hsa-mir-17-5p	ARL9	hsa-mir-20b-5p	COX6B1	hsa-mir-34b-5p	FERMT2		hsa-mir-103a-3p	KIF23	hsa-mir-23a-3p	NLK	hsa-mir-22-3p	RAB5B	hsa-mir-106a-5p	SPTLC2	hsa-mir-17-5p	WDR1
hsa-mir-20a-5p	ARL9	hsa-mir-320b	COX6B1	hsa-mir-17-5p	FEZ2		hsa-mir-106a-5p	KIF23	hsa-mir-215-5p	NLK	hsa-mir-106a-5p	RAB5B	hsa-mir-20b-5p	SPTLC2	hsa-mir-20a-5p	WDR1
hsa-mir-106a-5p	ARL9	hsa-mir-17-5p	COX7B	hsa-mir-20a-5p	FEZ2		hsa-mir-107	KIF23	hsa-mir-17-5p	NME6	hsa-mir-20b-5p	RAB5B	hsa-mir-17-5p	SQSTM1	hsa-mir-20b-5p	WDR1
hsa-mir-21-5p	ARMCX3	hsa-mir-10a-5p	COX7B	hsa-mir-20b-5p	FEZ2		hsa-mir-215-5p	KIF23	hsa-mir-20a-5p	NME6	hsa-mir-21-5p	RAB6C	hsa-mir-20a-5p	SQSTM1	hsa-mir-17-5p	WDR37
hsa-mir-10a-5p	ARMCX3	hsa-mir-103a-3p	CPEB2	hsa-mir-103a-3p	FGF2		hsa-mir-20b-5p	KIF23	hsa-mir-106a-5p	NME6	hsa-mir-215-5p	RAB6C	hsa-mir-20b-5p	SQSTM1	hsa-mir-20a-5p	WDR37
hsa-mir-17-5p	ARMT1	hsa-mir-210-3p	CPEB2	hsa-mir-107	FGF2		hsa-mir-10a-5p	KIF3B	hsa-mir-20b-5p	NME6	hsa-mir-17-5p	RABEP1	hsa-mir-17-5p	SRCAP	hsa-mir-20b-5p	WDR37
hsa-mir-20a-5p	ARMT1	hsa-mir-21-5p	CPEB3	hsa-mir-215-5p	FGF2		hsa-mir-222-3p	KIF3B	hsa-mir-103a-3p	NNT	hsa-mir-20a-5p	RABEP1	hsa-mir-20a-5p	SRCAP	hsa-mir-17-5p	WDR53
hsa-mir-106a-5p	ARMT1	hsa-mir-103a-3p	CPEB3	hsa-mir-17-5p	FGFR1OP		hsa-mir-103a-3p	KIF5B	hsa-mir-107	NNT	hsa-mir-20b-5p	RABEP1	hsa-mir-106a-5p	SRCAP	hsa-mir-20a-5p	WDR53
hsa-mir-20b-5p	ARMT1	hsa-mir-107	CPEB3	hsa-mir-20a-5p	FGFR1OP		hsa-mir-215-5p	KIF5B	hsa-mir-10a-5p	NOB1	hsa-mir-17-5p	RABGAP1L	hsa-mir-20b-5p	SRCAP	hsa-mir-106a-5p	WDR53
hsa-mir-17-5p	ARPC2	hsa-mir-17-5p	CPOX	hsa-mir-106a-5p	FGFR1OP		hsa-mir-17-5p	KIF5C	hsa-mir-215-5p	NOB1	hsa-mir-20a-5p	RABGAP1L	hsa-mir-320b	SRCAP	hsa-mir-20b-5p	WDR53
hsa-mir-20a-5p	ARPC2	hsa-mir-20a-5p	CPOX	hsa-mir-20b-5p	FGFR1OP		hsa-mir-215-5p	KIF5C	hsa-mir-10a-5p	NOD2	hsa-mir-106a-5p	RABGAP1L	hsa-mir-28-5p	SRD5A1	hsa-mir-107	WDR6
hsa-mir-22-3p	ARPC5	hsa-mir-20b-5p	CPOX	hsa-mir-21-5p	FGFRL1		hsa-mir-222-3p	KIF5C	hsa-mir-215-5p	NOD2	hsa-mir-20b-5p	RABGAP1L	hsa-mir-215-5p	SRD5A1	hsa-mir-222-3p	WDR6
hsa-mir-10a-5p	ARPC5	hsa-mir-17-5p	CPS1	hsa-mir-103a-3p	FGFRL1		hsa-mir-17-5p	KIF6	hsa-mir-320b	NOD2	hsa-mir-10a-5p	RABL6	hsa-mir-21-5p	SREK1	hsa-mir-17-5p	WDR73
hsa-mir-17-5p	ARSJ	hsa-mir-20a-5p	CPS1	hsa-mir-107	FGFRL1		hsa-mir-20a-5p	KIF6	hsa-mir-222-3p	NOLC1	hsa-mir-222-3p	RABL6	hsa-mir-103a-3p	SREK1	hsa-mir-20a-5p	WDR73
hsa-mir-20a-5p	ARSJ	hsa-mir-106a-5p	CPS1	hsa-mir-210-3p	FGFRL1		hsa-mir-106a-5p	KIF6	hsa-mir-1224-5p	NOLC1	hsa-mir-17-5p	RACGAP1	hsa-mir-107	SREK1	hsa-mir-106a-5p	WDR73
hsa-mir-106a-5p	ARSJ	hsa-mir-20b-5p	CPS1	hsa-mir-210-3p	FgfH1		hsa-mir-20b-5p	KIF6	hsa-mir-17-5p	NONO	hsa-mir-20a-5p	RACGAP1	hsa-mir-17-5p	SREK1IP1	hsa-mir-20b-5p	WDR73
hsa-mir-20b-5p	ARSJ	hsa-mir-215-5p	CPSF6	hsa-mir-17-5p	FHDC1		hsa-mir-20a-5p	KIT	hsa-mir-193b-3p	NONO	hsa-mir-103a-3p	RACGAP1	hsa-mir-20a-5p	SREK1IP1	hsa-mir-17-5p	WDR82
hsa-mir-17-5p	ASB1	hsa-mir-222-3p	CPSF6	hsa-mir-20a-5p	FHDC1		hsa-mir-222-3p	KIT	hsa-mir-17-5p	NOTCH2	hsa-mir-106a-5p	RACGAP1	hsa-mir-106a-5p	SREK1IP1	hsa-mir-193b-	WDR82

Datos complementarios

hsa-mir-20a-5p	ASB1	hsa-mir-17-5p	CPT1A	hsa-mir-106a-5p	FHDC1	hsa-mir-193b-3p	KIT	hsa-mir-106a-5p	NOTCH2	hsa-mir-107	RACGAP1	hsa-mir-20b-5p	SREK1IP1	3p	hsa-mir-17-5p	WDR89
hsa-mir-10a-5p	ASB1	hsa-mir-20a-5p	CPT1A	hsa-mir-20b-5p	FHDC1	hsa-mir-17-5p	KLF10	hsa-mir-107	NOTCH2	hsa-mir-215-5p	RACGAP1	hsa-mir-222-3p	SRRT	hsa-mir-20a-5p	WDR89	WDR89
hsa-mir-20b-5p	ASB1	hsa-mir-106a-5p	CPT1A	hsa-mir-17-5p	FICD	hsa-mir-20a-5p	KLF10	hsa-mir-17-5p	NPAT	hsa-mir-20b-5p	RACGAP1	hsa-mir-1246	SRRT	hsa-mir-20b-5p	WDR89	WDR89
hsa-mir-17-5p	ASB16	hsa-mir-20b-5p	CPT1A	hsa-mir-20a-5p	FICD	hsa-mir-23a-3p	KLF10	hsa-mir-20a-5p	NPAT	hsa-mir-193b-3p	RACGAP1	hsa-mir-103a-3p	SRSF1	hsa-mir-17-5p	WDR92	WDR92
hsa-mir-20a-5p	ASB16	hsa-mir-17-5p	CRCP	hsa-mir-106a-5p	FICD	hsa-mir-106a-5p	KLF10	hsa-mir-106a-5p	NPAT	hsa-mir-17-5p	RAD21	hsa-mir-107	SRSF1	hsa-mir-20a-5p	WDR92	WDR92
hsa-mir-106a-5p	ASB16	hsa-mir-20a-5p	CRCP	hsa-mir-222-3p	FICD	hsa-mir-215-5p	KLF10	hsa-mir-20b-5p	NPAT	hsa-mir-103a-3p	RAD21	hsa-mir-10a-5p	SRSF1	hsa-mir-106a-5p	WDR92	WDR92
hsa-mir-20b-5p	ASB16	hsa-mir-106a-5p	CRCP	hsa-mir-20b-5p	FICD	hsa-mir-20b-5p	KLF10	hsa-mir-17-5p	NPNT	hsa-mir-107	RAD21	hsa-mir-193b-3p	SRSF1	hsa-mir-20b-5p	WDR92	WDR92
hsa-mir-17-5p	ASH1L	hsa-mir-20b-5p	CRCP	hsa-mir-17-5p	FJX1	hsa-mir-17-5p	KLF3	hsa-mir-20a-5p	NPNT	hsa-mir-215-5p	RAD21	hsa-mir-17-5p	SRSF2	hsa-mir-17-5p	WEE1	WEE1
hsa-mir-103a-3p	ASH1L	hsa-mir-17-5p	CREB1	hsa-mir-20a-5p	FJX1	hsa-mir-20a-5p	KLF3	hsa-mir-106a-5p	NPNT	hsa-mir-103a-3p	RAD51	hsa-mir-20a-5p	SRSF2	hsa-mir-20a-5p	WEE1	WEE1
hsa-mir-107	ASH1L	hsa-mir-20a-5p	CREB1	hsa-mir-106a-5p	FJX1	hsa-mir-23a-3p	KLF3	hsa-mir-20b-5p	NPNT	hsa-mir-107	RAD51	hsa-mir-106a-5p	SRSF2	hsa-mir-23a-3p	WEE1	WEE1
hsa-mir-193b-3p	ASH1L	hsa-mir-103a-3p	CREB1	hsa-mir-29c-3p	FJX1	hsa-mir-106a-5p	KLF3	hsa-mir-10a-5p	NPTX1	hsa-mir-215-5p	RAD51	hsa-mir-222-3p	SRSF2	hsa-mir-103a-3p	WEE1	WEE1
hsa-mir-17-5p	ASNS	hsa-mir-106a-5p	CREB1	hsa-mir-20b-5p	FJX1	hsa-mir-20b-5p	KLF3	hsa-mir-210-3p	NPTX1	hsa-mir-193b-3p	RAD51	hsa-mir-34b-5p	SRSF2	hsa-mir-106a-5p	WEE1	WEE1
hsa-mir-23a-3p	ASNS	hsa-mir-34b-5p	CREB1	hsa-mir-17-5p	FKBP14	hsa-mir-103a-3p	KLF4	hsa-mir-103a-3p	NPY4R	hsa-mir-17-5p	RAN	hsa-mir-20b-5p	SRSF2	hsa-mir-10a-5p	WEE1	WEE1
hsa-mir-215-5p	ASPM	hsa-mir-20b-5p	CREB1	hsa-mir-20a-5p	FKBP14	hsa-mir-107	KLF4	hsa-mir-107	NPY4R	hsa-mir-20a-5p	RAN	hsa-mir-22-3p	SRSF7	hsa-mir-20b-5p	WEE1	WEE1
hsa-mir-193b-3p	ASPM	hsa-mir-1224-5p	CREB1	hsa-mir-106a-5p	FKBP14	hsa-mir-29c-3p	KLF4	hsa-mir-193b-3p	NQO2	hsa-mir-106a-5p	RAN	hsa-mir-320b	SRSF7	hsa-mir-17-5p	WIPF2	WIPF2
hsa-mir-21-5p	ASRGL1	hsa-mir-10a-5p	CREB5	hsa-mir-20b-5p	FKBP14	hsa-mir-17-5p	KLF6	hsa-mir-320b	NQO2	hsa-mir-20b-5p	RAN	hsa-mir-215-5p	SS18	hsa-mir-20a-5p	WIPF2	WIPF2
hsa-mir-215-5p	ASRGL1	hsa-mir-29c-3p	CREB5	hsa-mir-21-5p	FKBP5	hsa-mir-20a-5p	KLF6	hsa-mir-17-5p	NR2C2	hsa-mir-17-5p	RANGAP1	hsa-mir-222-3p	SS18	hsa-mir-106a-5p	WIPF2	WIPF2
hsa-mir-17-5p	ATAD2	hsa-mir-103a-3p	CREBRF	hsa-mir-22-3p	FKBP5	hsa-mir-106a-5p	KLF6	hsa-mir-20a-5p	NR2C2	hsa-mir-20a-5p	RANGAP1	hsa-mir-17-5p	SSH2	hsa-mir-20b-5p	WIPF2	WIPF2
hsa-mir-20a-5p	ATAD2	hsa-mir-107	CREBRF	hsa-mir-28-5p	FKBP5	hsa-mir-20b-5p	KLF6	hsa-mir-21-5p	NR2C2	hsa-mir-106a-5p	RANGAP1	hsa-mir-20a-5p	SSH2	hsa-mir-21-5p	WNK1	WNK1
hsa-mir-106a-5p	ATAD2	hsa-mir-320b	CREBRF	hsa-mir-20a-5p	FLNA	hsa-mir-28-5p	KLHL11	hsa-mir-106a-5p	NR2C2	hsa-mir-20b-5p	RANGAP1	hsa-mir-222-3p	SSH2	hsa-mir-215-5p	WNK1	WNK1
hsa-mir-215-5p	ATAD2	hsa-mir-1246	CREBRF	hsa-mir-23a-3p	FLNA	hsa-mir-1224-5p	KLHL11	hsa-mir-10a-5p	NR2C2	hsa-mir-17-5p	RAP2C	hsa-mir-20b-5p	SSH2	hsa-mir-193b-3p	WNK1	WNK1
hsa-mir-20b-5p	ATAD2	hsa-mir-20a-5p	CRIM1	hsa-mir-222-3p	FLNA	hsa-mir-17-5p	KLHL15	hsa-mir-20b-5p	NR2C2	hsa-mir-20a-5p	RAP2C	hsa-mir-20a-5p	SSRP1	hsa-mir-17-5p	WNK3	WNK3
hsa-mir-193b-3p	ATAD2	hsa-mir-20b-5p	CRIM1	hsa-mir-193b-3p	FLNA	hsa-mir-20a-5p	KLHL15	hsa-mir-17-5p	NR2F6	hsa-mir-106a-5p	RAP2C	hsa-mir-23a-3p	SSRP1	hsa-mir-20a-5p	WNK3	WNK3
hsa-mir-17-5p	ATAT1	hsa-mir-17-5p	CRISPLD2	hsa-mir-17-5p	FMNL2	hsa-mir-21-5p	KLHL15	hsa-mir-20a-5p	NR2F6	hsa-mir-20b-5p	RAP2C	hsa-mir-193b-3p	SSRP1	hsa-mir-21-5p	WNK3	WNK3
hsa-mir-20a-5p	ATAT1	hsa-mir-20a-5p	CRISPLD2	hsa-mir-20a-5p	FMNL2	hsa-mir-20b-5p	KLHL15	hsa-mir-106a-5p	NR2F6	hsa-mir-17-5p	RAPGEF4	hsa-mir-103a-3p	SSU72	hsa-mir-106a-5p	WNK3	WNK3
hsa-mir-23a-3p	ATAT1	hsa-mir-28-5p	CRISPLD2	hsa-mir-106a-5p	FMNL2	hsa-mir-1224-5p	KLHL15	hsa-mir-20b-5p	NR2F6	hsa-mir-20a-5p	RAPGEF4	hsa-mir-107	SSU72	hsa-mir-151a-3p	WNK3	WNK3
hsa-mir-106a-5p	ATAT1	hsa-mir-106a-5p	CRISPLD2	hsa-mir-20b-5p	FMNL2	hsa-mir-320b	KLHL15	hsa-mir-17-5p	NR3C1	hsa-mir-20b-5p	RAPGEF4	hsa-mir-17-5p	SSX2IP	hsa-mir-20b-5p	WNBK1	WNBK1
hsa-mir-20b-5p	ATAT1	hsa-mir-20b-5p	CRISPLD2	hsa-mir-17-5p	FMNL3	hsa-mir-20a-5p	KLHL20	hsa-mir-20a-5p	NR3C1	hsa-mir-17-5p	RB1	hsa-mir-20a-5p	SSX2IP	hsa-mir-17-5p	WSB1	WSB1
hsa-mir-21-5p	ATF7IP	hsa-mir-17-5p	CRK	hsa-mir-20a-5p	FMNL3	hsa-mir-20a-5p	KLHL20	hsa-mir-22-3p	NR3C1	hsa-mir-20a-5p	RB1	hsa-mir-222-3p	SSX2IP	hsa-mir-20a-5p	WSB1	WSB1
hsa-mir-320b	ATF7IP	hsa-mir-20a-5p	CRK	hsa-mir-29c-3p	FMNL3	hsa-mir-20b-5p	KLHL20	hsa-mir-106a-5p	NR3C1	hsa-mir-21-5p	RB1	hsa-mir-20b-5p	SSX2IP	hsa-mir-21-5p	WSB1	WSB1
hsa-mir-103a-3p	ATG12	hsa-mir-106a-5p	CRK	hsa-mir-20b-5p	FMNL3	hsa-mir-10a-5p	KLHL23	hsa-mir-20b-5p	NR3C1	hsa-mir-106a-5p	RB1	hsa-mir-193b-3p	SSX2IP	hsa-mir-106a-5p	WSB1	WSB1
hsa-mir-107	ATG12	hsa-mir-10a-5p	CRK	hsa-mir-17-5p	FNBPI1L	hsa-mir-215-5p	KLHL23	hsa-mir-17-5p	NRBP1	hsa-mir-215-5p	RB1	hsa-mir-17-5p	STAC2	hsa-mir-20b-5p	WSB1	WSB1
hsa-mir-17-5p	ATG14	hsa-mir-215-5p	CRK	hsa-mir-20a-5p	FNBPI1L	hsa-mir-17-5p	KLHL28	hsa-mir-20a-5p	NRBP1	hsa-mir-20b-5p	RB1	hsa-mir-20a-5p	STAC2	hsa-mir-17-5p	WWC1	WWC1
hsa-mir-20a-5p	ATG14	hsa-mir-20b-5p	CRK	hsa-mir-106a-5p	FNBPI1L	hsa-mir-20a-5p	KLHL28	hsa-mir-103a-3p	NRBP1	hsa-mir-20a-5p	RB1CC1	hsa-mir-106a-5p	STAC2	hsa-mir-20a-5p	WWC1	WWC1
hsa-mir-103a-3p	ATG14	hsa-mir-320b	CRK	hsa-mir-106a-5p	FNBPI1L	hsa-mir-106a-5p	KLHL28	hsa-mir-20b-5p	NRBP1	hsa-mir-20b-5p	RB1CC1	hsa-mir-20b-5p	STAC2	hsa-mir-22-3p	WWC1	WWC1
hsa-mir-107	ATG14	hsa-mir-103a-3p	CRKL	hsa-mir-215-5p	FOS	hsa-mir-29c-3p	KLHL28	hsa-mir-107	NRBP1	hsa-mir-193b-3p	RB1CC1	hsa-mir-21-5p	STAG2	hsa-mir-106a-5p	WWC1	WWC1
hsa-mir-20b-5p	ATG14	hsa-mir-107	CRKL	hsa-mir-222-3p	FOS	hsa-mir-20b-5p	KLHL28	hsa-mir-20b-5p	NRBP1	hsa-mir-103a-3p	RBBP6	hsa-mir-193b-3p	STAG2	hsa-mir-20b-5p	WWC1	WWC1
hsa-mir-17-5p	ATG16L1	hsa-mir-10a-5p	CRLF3	hsa-mir-29c-3p	FOS	hsa-mir-17-5p	KLHL36	hsa-mir-17-5p	NRIP3	hsa-mir-107	RBBP6	hsa-mir-23a-3p	STAMBPL1	hsa-mir-21-5p	WWC2	WWC2
hsa-mir-20a-5p	ATG16L1	hsa-mir-215-5p	CRLF3	hsa-mir-23a-3p	FOXA1	hsa-mir-20a-5p	KLHL36	hsa-mir-20a-5p	NRIP3	hsa-mir-17-5p	RBBP7	hsa-mir-103a-3p	STAMBPL1	hsa-mir-215-5p	WWC2	WWC2
hsa-mir-20b-5p	ATG16L1	hsa-mir-17-5p	CROT	hsa-mir-215-5p	FOXA1	hsa-mir-106a-5p	KLHL36	hsa-mir-106a-5p	NRIP3	hsa-mir-20a-5p	RBBP7	hsa-mir-215-5p	STAMBPL1	hsa-mir-29c-3p	WWTR1	WWTR1
hsa-mir-17-5p	ATG2A	hsa-mir-20a-5p	CROT	hsa-mir-17-5p	FOXC1	hsa-mir-20b-5p	KLHL36	hsa-mir-20b-5p	NRIP3	hsa-mir-20b-5p	RBBP7	hsa-mir-23a-3p	STARD7	hsa-mir-193b-3p	WWTR1	WWTR1
hsa-mir-20a-5p	ATG2A	hsa-mir-20b-5p	CROT	hsa-mir-20a-5p	FOXC1	hsa-mir-21-5p	KLHL42	hsa-mir-17-5p	NSD2	hsa-mir-17-5p	RBL1	hsa-mir-193b-3p	STARD7	hsa-mir-17-5p	XIAP	XIAP
hsa-mir-215-5p	ATG2A	hsa-mir-17-5p	CRTC3	hsa-mir-103a-3p	FOXC1	hsa-mir-193b-3p	KLHL42	hsa-mir-20a-5p	NSD2	hsa-mir-20a-5p	RBL1	hsa-mir-17-5p	STAT3	hsa-mir-20a-5p	XIAP	XIAP

Datos complementarios

hsa-mir-20b-5p	ATG2A	hsa-mir-20a-5p	CRTC3	hsa-mir-106a-5p	FOXC1	hsa-mir-215-5p	KLHL8	hsa-mir-21-5p	NSD2	hsa-mir-22-3p	RBL1	hsa-mir-20a-5p	STAT3	hsa-mir-23a-3p	XIAP
hsa-mir-17-5p	ATG2B	hsa-mir-28-5p	CRTC3	hsa-mir-107	FOXC1	hsa-mir-222-3p	KLHL8	hsa-mir-215-5p	NSD2	hsa-mir-34b-5p	RBL1	hsa-mir-21-5p	STAT3	hsa-mir-106a-5p	XIAP
hsa-mir-20a-5p	ATG2B	hsa-mir-20b-5p	CRTC3	hsa-mir-20b-5p	FOXC1	hsa-mir-17-5p	KLRD1	hsa-mir-20b-5p	NSD2	hsa-mir-193b-3p	RBL1	hsa-mir-23a-3p	STAT3	hsa-mir-10a-5p	XIAP
hsa-mir-20b-5p	ATG2B	hsa-mir-17-5p	CRY2	hsa-mir-193b-3p	FOXC1	hsa-mir-20a-5p	KLRD1	hsa-mir-193b-3p	NSD2	hsa-mir-17-5p	RBL2	hsa-mir-106a-5p	STAT3	hsa-mir-215-5p	XIAP
hsa-mir-106a-5p	ATG7	hsa-mir-20a-5p	CRY2	hsa-mir-17-5p	FOXJ2	hsa-mir-106a-5p	KLRD1	hsa-mir-103a-3p	NSF	hsa-mir-20a-5p	RBL2	hsa-mir-20b-5p	STAT3	hsa-mir-34b-5p	XIAP
hsa-mir-210-3p	ATG7	hsa-mir-10a-5p	CRY2	hsa-mir-20a-5p	FOXJ2	hsa-mir-151a-3p	KLRD1	hsa-mir-215-5p	NSF	hsa-mir-106a-5p	RBL2	hsa-mir-17-5p	STIL	hsa-mir-20b-5p	XIAP
hsa-mir-28-5p	ATG9A	hsa-mir-20b-5p	CRY2	hsa-mir-106a-5p	FOXJ2	hsa-mir-20a-5p	KLRD1	hsa-mir-193b-3p	NSF	hsa-mir-20a-5p	RBM10	hsa-mir-20a-5p	STIL	hsa-mir-17-5p	XIRP2
hsa-mir-103a-3p	ATG9A	hsa-mir-21-5p	CRYBG1	hsa-mir-20b-5p	FOXJ2	hsa-mir-17-5p	KMT2A	hsa-mir-21-5p	NSUN2	hsa-mir-222-3p	RBM10	hsa-mir-215-5p	STIL	hsa-mir-20a-5p	XIRP2
hsa-mir-17-5p	ATL3	hsa-mir-29c-3p	CRYBG1	hsa-mir-17-5p	FOXJ3	hsa-mir-215-5p	KMT2A	hsa-mir-193b-3p	NSUN2	hsa-mir-17-5p	RBM12B	hsa-mir-17-5p	STK11IP	hsa-mir-106a-5p	XIRP2
hsa-mir-20a-5p	ATL3	hsa-mir-28-5p	CS	hsa-mir-20a-5p	FOXJ3	hsa-mir-320b	KMT2A	hsa-mir-21-5p	NT5C2	hsa-mir-20a-5p	RBM12B	hsa-mir-20a-5p	STK11IP	hsa-mir-20b-5p	XIRP2
hsa-mir-106a-5p	ATL3	hsa-mir-193b-3p	CS	hsa-mir-28-5p	FOXJ3	hsa-mir-17-5p	KMT2B	hsa-mir-193b-3p	NT5C2	hsa-mir-106a-5p	RBM12B	hsa-mir-106a-5p	STK11IP	hsa-mir-215-5p	XK
hsa-mir-20b-5p	ATL3	hsa-mir-17-5p	CSDE1	hsa-mir-106a-5p	FOXJ3	hsa-mir-20a-5p	KMT2B	hsa-mir-10a-5p	NT5DC3	hsa-mir-10a-5p	RBM12B	hsa-mir-20b-5p	STK11IP	hsa-mir-29c-3p	XK
hsa-mir-21-5p	ATP11B	hsa-mir-20a-5p	CSDE1	hsa-mir-20b-5p	FOXJ3	hsa-mir-106a-5p	KMT2B	hsa-mir-193b-3p	NT5DC3	hsa-mir-20b-5p	RBM12B	hsa-mir-17-5p	STK17B	hsa-mir-103a-3p	XPC
hsa-mir-222-3p	ATP11B	hsa-mir-23a-3p	CSDE1	hsa-mir-17-5p	FOXK1	hsa-mir-20b-5p	KMT2B	hsa-mir-17-5p	NTN4	hsa-mir-17-5p	RBM20	hsa-mir-20a-5p	STK17B	hsa-mir-107	XPC
hsa-mir-103a-3p	ATP13A3	hsa-mir-106a-5p	CSDE1	hsa-mir-20a-5p	FOXK1	hsa-mir-222-3p	KMT2D	hsa-mir-20a-5p	NTN4	hsa-mir-20a-5p	RBM20	hsa-mir-20b-5p	STK17B	hsa-mir-103a-3p	XPO7
hsa-mir-107	ATP13A3	hsa-mir-20b-5p	CSDE1	hsa-mir-22-3p	FOXK1	hsa-mir-1224-5p	KMT2D	hsa-mir-215-5p	NUCB2	hsa-mir-106a-5p	RBM20	hsa-mir-103a-3p	STK38	hsa-mir-10a-5p	XPO7
hsa-mir-17-5p	ATP1B3	hsa-mir-17-5p	CSNK1A1	hsa-mir-106a-5p	FOXK1	hsa-mir-17-5p	KMT5B	hsa-mir-193b-3p	NUCB2	hsa-mir-20b-5p	RBM20	hsa-mir-107	STK38	hsa-mir-193b-3p	XPO7
hsa-mir-20a-5p	ATP1B3	hsa-mir-20a-5p	CSNK1A1	hsa-mir-20b-5p	FOXK1	hsa-mir-20a-5p	KMT5B	hsa-mir-17-5p	NUCKS1	hsa-mir-17-5p	RBM41	hsa-mir-210-3p	STMN1	hsa-mir-34b-5p	XRCC6
hsa-mir-106a-5p	ATP1B3	hsa-mir-21-5p	CSNK1A1	hsa-mir-17-5p	FOXK2	hsa-mir-106a-5p	KMT5B	hsa-mir-103a-3p	NUCKS1	hsa-mir-20a-5p	RBM41	hsa-mir-222-3p	STMN1	hsa-mir-193b-3p	XRCC6
hsa-mir-20b-5p	ATP1B3	hsa-mir-106a-5p	CSNK1A1	hsa-mir-20a-5p	FOXK2	hsa-mir-20b-5p	KMT5B	hsa-mir-107	NUCKS1	hsa-mir-106a-5p	RBM41	hsa-mir-193b-3p	STMN1	hsa-mir-103a-3p	YAF2
hsa-mir-10a-5p	ATP1B4	hsa-mir-20b-5p	CSNK1A1	hsa-mir-106a-5p	FOXK2	hsa-mir-21-5p	KNL1	hsa-mir-215-5p	NUCKS1	hsa-mir-20b-5p	RBM41	hsa-mir-17-5p	STX4	hsa-mir-107	YAF2
hsa-mir-34b-5p	ATP1B4	hsa-mir-103a-3p	CSNK1G3	hsa-mir-20b-5p	FOXK2	hsa-mir-215-5p	KNL1	hsa-mir-193b-3p	NUCKS1	hsa-mir-17-5p	RBM5	hsa-mir-20a-5p	STX4	hsa-mir-17-5p	YES1
hsa-mir-17-5p	ATP2B1	hsa-mir-107	CSNK1G3	hsa-mir-21-5p	FOXN3	hsa-mir-17-5p	KPNA2	hsa-mir-17-5p	NUDT3	hsa-mir-320b	RBM5	hsa-mir-22-3p	STX4	hsa-mir-10a-5p	YES1
hsa-mir-20a-5p	ATP2B1	hsa-mir-22-3p	CSNK2A1	hsa-mir-210-3p	FOXN3	hsa-mir-20a-5p	KPNA2	hsa-mir-20a-5p	NUDT3	hsa-mir-22-3p	RBSN	hsa-mir-106a-5p	STX4	hsa-mir-17-5p	YIPF4
hsa-mir-20b-5p	ATP2B1	hsa-mir-103a-3p	CSNK2A1	hsa-mir-21-5p	FOXO1	hsa-mir-106a-5p	KPNA2	hsa-mir-106a-5p	NUDT3	hsa-mir-222-3p	RBSN	hsa-mir-20b-5p	STX4	hsa-mir-20a-5p	YIPF4
hsa-mir-17-5p	ATP5B	hsa-mir-107	CSNK2A1	hsa-mir-107	FOXO1	hsa-mir-222-3p	KPNA2	hsa-mir-215-5p	NUDT3	hsa-mir-103a-3p	RCC1	hsa-mir-17-5p	STX6	hsa-mir-106a-5p	YIPF4
hsa-mir-193b-3p	ATP5B	hsa-mir-10a-5p	CSNK2A1	hsa-mir-222-3p	FOXO1	hsa-mir-20b-5p	KPNA2	hsa-mir-20b-5p	NUDT3	hsa-mir-107	RCC1	hsa-mir-20a-5p	STX6	hsa-mir-20b-5p	YIPF4
hsa-mir-320b	ATP5B	hsa-mir-22-3p	CTC1	hsa-mir-21-5p	FOXO3	hsa-mir-193b-3p	KPNA2	hsa-mir-17-5p	NUFIP2	hsa-mir-193b-3p	RCC1	hsa-mir-103a-3p	STX6	hsa-mir-28-5p	YIPF6
hsa-mir-17-5p	ATP6	hsa-mir-29c-3p	CTC1	hsa-mir-23a-3p	FOXO3	hsa-mir-17-5p	KPNA6	hsa-mir-20a-5p	NUFIP2	hsa-mir-22-3p	RCC2	hsa-mir-107	STX6	hsa-mir-103a-3p	YIPF6
hsa-mir-20a-5p	ATP6	hsa-mir-193b-3p	CTC1	hsa-mir-222-3p	FOXO3	hsa-mir-20a-5p	KPNA6	hsa-mir-21-5p	NUFIP2	hsa-mir-210-3p	RCC2	hsa-mir-20b-5p	STX6	hsa-mir-107	YIPF6
hsa-mir-17-5p	ATP6V0E1	hsa-mir-1246	CTC1	hsa-mir-21-5p	FOXK1	hsa-mir-106a-5p	KPNA6	hsa-mir-23a-3p	NUFIP2	hsa-mir-29c-3p	RCC2	hsa-mir-215-5p	STX7	hsa-mir-320b	YIPF6
hsa-mir-20a-5p	ATP6V0E1	hsa-mir-215-5p	CTNNBIP1	hsa-mir-210-3p	FOXK1	hsa-mir-222-3p	KPNA6	hsa-mir-103a-3p	NUFIP2	hsa-mir-17-5p	RCCD1	hsa-mir-193b-3p	STX7	hsa-mir-21-5p	YME1L1
hsa-mir-106a-5p	ATP6V0E1	hsa-mir-29c-3p	CTNNBIP1	hsa-mir-17-5p	FOXQ1	hsa-mir-20b-5p	KPNA6	hsa-mir-106a-5p	NUFIP2	hsa-mir-20a-5p	RCCD1	hsa-mir-17-5p	SUCO	hsa-mir-215-5p	YME1L1
hsa-mir-20b-5p	ATP6V0E1	hsa-mir-10a-5p	CTNND1	hsa-mir-20a-5p	FOXQ1	hsa-mir-17-5p	KRT10	hsa-mir-20b-5p	NUFIP2	hsa-mir-20b-5p	RCCD1	hsa-mir-103a-3p	SUCO	hsa-mir-17-5p	YOD1
hsa-mir-17-5p	ATRX	hsa-mir-29c-3p	CTNND1	hsa-mir-106a-5p	FOXQ1	hsa-mir-20a-5p	KRT10	hsa-mir-193b-3p	NUFIP2	hsa-mir-21-5p	RDH11	hsa-mir-106a-5p	SUCO	hsa-mir-20a-5p	YOD1
hsa-mir-21-5p	ATRX	hsa-mir-17-5p	CTSA	hsa-mir-20b-5p	FOXQ1	hsa-mir-106a-5p	KRT10	hsa-mir-17-5p	NUGGC	hsa-mir-106a-5p	RDH11	hsa-mir-20b-5p	SUCO	hsa-mir-21-5p	YOD1
hsa-mir-17-5p	ATXN1	hsa-mir-20a-5p	CTSA	hsa-mir-17-5p	FOXRED2	hsa-mir-20b-5p	KRT10	hsa-mir-20a-5p	NUGGC	hsa-mir-21-5p	RECK	hsa-mir-17-5p	SUGP1	hsa-mir-106a-5p	YOD1
hsa-mir-20a-5p	ATXN1	hsa-mir-17-5p	CTSS	hsa-mir-20a-5p	FOXRED2	hsa-mir-10a-5p	KXD1	hsa-mir-106a-5p	NUGGC	hsa-mir-103a-3p	RECK	hsa-mir-20a-5p	SUGP1	hsa-mir-10a-5p	YOD1
hsa-mir-106a-5p	ATXN1	hsa-mir-20a-5p	CTSS	hsa-mir-106a-5p	FOXRED2	hsa-mir-193b-3p	KXD1	hsa-mir-20b-5p	NUGGC	hsa-mir-222-3p	RECK	hsa-mir-106a-5p	SUGP1	hsa-mir-20b-5p	YOD1
hsa-mir-34b-5p	ATXN1	hsa-mir-20b-5p	CTSS	hsa-mir-10a-5p	FOXRED2	hsa-mir-20a-5p	L2HGDH	hsa-mir-103a-3p	NUMB	hsa-mir-17-5p	REEP3	hsa-mir-20b-5p	SUGP1	hsa-mir-320b	YOD1
hsa-mir-20b-5p	ATXN1	hsa-mir-103a-3p	CUL4A	hsa-mir-20b-5p	FOXRED2	hsa-mir-103a-3p	L2HGDH	hsa-mir-107	NUMB	hsa-mir-20a-5p	REEP3	hsa-mir-103a-3p	SUN2	hsa-mir-103a-3p	YRDC
hsa-mir-107	ATXN1L	hsa-mir-106a-5p	CUL4A	hsa-mir-22-3p	FRAT2	hsa-mir-107	L2HGDH	hsa-mir-29c-3p	NUMB	hsa-mir-106a-5p	REEP3	hsa-mir-107	SUN2	hsa-mir-107	YRDC
hsa-mir-34b-5p	ATXN1L	hsa-mir-193b-3p	CUL4A	hsa-mir-29c-3p	FRAT2	hsa-mir-215-5p	L2HGDH	hsa-mir-20a-5p	NUP214	hsa-mir-20b-5p	REEP3	hsa-mir-222-3p	SUN2	hsa-mir-17-5p	YTHDC1

Datos complementarios

hsa-mir-222-3p	ATXN7L3	hsa-mir-23a-3p	CXCL8	hsa-mir-29c-3p	FRK	hsa-mir-17-5p	LAMC1	hsa-mir-22-3p	NUP214	hsa-mir-17-5p	REEP5	hsa-mir-17-5p	SURF4	hsa-mir-20a-5p	YTHDC1
hsa-mir-193b-3p	ATXN7L3	hsa-mir-106a-5p	CXCL8	hsa-mir-151a-3p	FRK	hsa-mir-20a-5p	LAMC1	hsa-mir-193b-3p	NUP214	hsa-mir-20a-5p	REEP5	hsa-mir-193b-3p	SURF4	hsa-mir-103a-3p	YTHDC1
hsa-mir-17-5p	ATXN7L3B	hsa-mir-17-5p	CXorf38	hsa-mir-17-5p	FRMD6	hsa-mir-10a-5p	LAMC1	hsa-mir-17-5p	NUP35	hsa-mir-20b-5p	REEP5	hsa-mir-17-5p	SUSD6	hsa-mir-106a-5p	YTHDC1
hsa-mir-20a-5p	ATXN7L3B	hsa-mir-20a-5p	CXorf38	hsa-mir-20a-5p	FRMD6	hsa-mir-29c-3p	LAMC1	hsa-mir-20a-5p	NUP35	hsa-mir-103a-3p	REL	hsa-mir-20a-5p	SUSD6	hsa-mir-107	YTHDC1
hsa-mir-23a-3p	ATXN7L3B	hsa-mir-106a-5p	CXorf38	hsa-mir-20b-5p	FRMD6	hsa-mir-20b-5p	LAMC1	hsa-mir-20b-5p	NUP35	hsa-mir-107	REL	hsa-mir-20b-5p	SUSD6	hsa-mir-20b-5p	YTHDC1
hsa-mir-106a-5p	ATXN7L3B	hsa-mir-34b-5p	CXorf38	hsa-mir-17-5p	FRS2	hsa-mir-193b-3p	LAMC1	hsa-mir-10a-5p	NUP37	hsa-mir-29c-3p	REL	hsa-mir-23a-3p	SWAP70	hsa-mir-103a-3p	YWHAH
hsa-mir-20b-5p	ATXN7L3B	hsa-mir-20b-5p	CXorf38	hsa-mir-20a-5p	FRS2	hsa-mir-21-5p	LAMP2	hsa-mir-193b-3p	NUP37	hsa-mir-17-5p	REST	hsa-mir-320b	SWAP70	hsa-mir-107	YWHAH
hsa-mir-21-5p	AUTS2	hsa-mir-17-5p	CYB5A	hsa-mir-21-5p	FRS2	hsa-mir-103a-3p	LAMP2	hsa-mir-103a-3p	NUP50	hsa-mir-20a-5p	REST	hsa-mir-10a-5p	SYMPK	hsa-mir-151a-3p	YWHAQ
hsa-mir-222-3p	AUTS2	hsa-mir-20a-5p	CYB5A	hsa-mir-106a-5p	FRS2	hsa-mir-17-5p	LAMTOR1	hsa-mir-107	NUP50	hsa-mir-21-5p	REST	hsa-mir-193b-3p	SYMPK	hsa-mir-193b-3p	YWHAQ
hsa-mir-103a-3p	AXIN2	hsa-mir-106a-5p	CYB5A	hsa-mir-20b-5p	FRS2	hsa-mir-20a-5p	LAMTOR1	hsa-mir-17-5p	NUP98	hsa-mir-106a-5p	REST	hsa-mir-1224-5p	SYNCRIP	hsa-mir-17-5p	YWHAZ
hsa-mir-107	AXIN2	hsa-mir-20b-5p	CYB5A	hsa-mir-21-5p	FUBP1	hsa-mir-106a-5p	LAMTOR1	hsa-mir-20a-5p	NUP98	hsa-mir-29c-3p	REST	hsa-mir-320b	SYNCRIP	hsa-mir-20a-5p	YWHAZ
hsa-mir-34b-5p	AXIN2	hsa-mir-17-5p	CYBRD1	hsa-mir-22-3p	FUBP1	hsa-mir-20b-5p	LAMTOR1	hsa-mir-20b-5p	NUP98	hsa-mir-20b-5p	REST	hsa-mir-21-5p	SYNE2	hsa-mir-22-3p	YWHAZ
hsa-mir-1246	AXIN2	hsa-mir-20a-5p	CYBRD1	hsa-mir-215-5p	FUBP1	hsa-mir-17-5p	LAPTM4A	hsa-mir-103a-3p	NUS1	hsa-mir-17-5p	REV1	hsa-mir-193b-3p	SYNE2	hsa-mir-106a-5p	YWHAZ
hsa-mir-17-5p	B2M	hsa-mir-21-5p	CYBRD1	hsa-mir-222-3p	FUBP1	hsa-mir-20a-5p	LAPTM4A	hsa-mir-107	NUS1	hsa-mir-20a-5p	REV1	hsa-mir-103a-3p	SYNJ1	hsa-mir-20b-5p	YWHAZ
hsa-mir-20a-5p	B2M	hsa-mir-20b-5p	CYBRD1	hsa-mir-103a-3p	FURIN	hsa-mir-106a-5p	LAPTM4A	hsa-mir-17-5p	OCIAD1	hsa-mir-21-5p	REV1	hsa-mir-10a-5p	SYNJ1	hsa-mir-193b-3p	YWHAZ
hsa-mir-106a-5p	B2M	hsa-mir-17-5p	CYCS	hsa-mir-107	FURIN	hsa-mir-20b-5p	LAPTM4A	hsa-mir-20a-5p	OCIAD1	hsa-mir-20b-5p	REV1	hsa-mir-17-5p	SYNJ2BP	hsa-mir-21-5p	ZADH2
hsa-mir-20b-5p	B2M	hsa-mir-20a-5p	CYCS	hsa-mir-17-5p	FUT10	hsa-mir-21-5p	LARS	hsa-mir-106a-5p	OCIAD1	hsa-mir-215-5p	RFC4	hsa-mir-20a-5p	SYNJ2BP	hsa-mir-107	ZADH2
hsa-mir-21-5p	B3GALNT1	hsa-mir-22-3p	CYCS	hsa-mir-20a-5p	FUT10	hsa-mir-215-5p	LARS	hsa-mir-20b-5p	OCIAD1	hsa-mir-193b-3p	RFC4	hsa-mir-106a-5p	SYNJ2BP	hsa-mir-17-5p	ZBED1
hsa-mir-215-5p	B3GALNT1	hsa-mir-106a-5p	CYCS	hsa-mir-106a-5p	FUT10	hsa-mir-17-5p	LASP1	hsa-mir-17-5p	OCRL	hsa-mir-17-5p	RFK	hsa-mir-20b-5p	SYNJ2BP	hsa-mir-20a-5p	ZBED1
hsa-mir-103a-3p	B3GNT2	hsa-mir-215-5p	CYCS	hsa-mir-20b-5p	FUT10	hsa-mir-20a-5p	LASP1	hsa-mir-20a-5p	OCRL	hsa-mir-20a-5p	RFK	hsa-mir-215-5p	SYNM	hsa-mir-106a-5p	ZBED1
hsa-mir-107	B3GNT2	hsa-mir-20b-5p	CYCS	hsa-mir-17-5p	FXYD5	hsa-mir-103a-3p	LASP1	hsa-mir-10a-5p	OCRL	hsa-mir-103a-3p	RFK	hsa-mir-320b	SYNM	hsa-mir-20b-5p	ZBED1
hsa-mir-21-5p	B3GNT5	hsa-mir-17-5p	CYLD	hsa-mir-20a-5p	FXYD5	hsa-mir-106a-5p	LASP1	hsa-mir-20b-5p	OCRL	hsa-mir-106a-5p	RFK	hsa-mir-17-5p	SYNPO2L	hsa-mir-23a-3p	ZBTB10
hsa-mir-10a-5p	B3GNT5	hsa-mir-20a-5p	CYLD	hsa-mir-106a-5p	FXYD5	hsa-mir-107	LASP1	hsa-mir-103a-3p	ODF2L	hsa-mir-20b-5p	RFK	hsa-mir-20a-5p	SYNPO2L	hsa-mir-103a-3p	ZBTB10
hsa-mir-215-5p	B3GNT5	hsa-mir-20b-5p	CYLD	hsa-mir-20b-5p	FXYD5	hsa-mir-20b-5p	LASP1	hsa-mir-107	ODF2L	hsa-mir-17-5p	RFXANK	hsa-mir-106a-5p	SYNPO2L	hsa-mir-107	ZBTB10
hsa-mir-17-5p	BACE1	hsa-mir-103a-3p	CYP2C8	hsa-mir-17-5p	FYCO1	hsa-mir-193b-3p	LASP1	hsa-mir-103a-3p	OGT	hsa-mir-20a-5p	RFXANK	hsa-mir-20b-5p	SYNPO2L	hsa-mir-10a-5p	ZBTB10
hsa-mir-107	BACE1	hsa-mir-107	CYP2C8	hsa-mir-20a-5p	FYCO1	hsa-mir-21-5p	LATS1	hsa-mir-107	OGT	hsa-mir-20b-5p	RFXANK	hsa-mir-103a-3p	SYNRG	hsa-mir-215-5p	ZBTB10
hsa-mir-29c-3p	BACE1	hsa-mir-21-5p	CYP4V2	hsa-mir-20b-5p	FYCO1	hsa-mir-103a-3p	LATS1	hsa-mir-103a-3p	OIP5	hsa-mir-17-5p	RFXAP	hsa-mir-107	SYNRG	hsa-mir-29c-3p	ZBTB10
hsa-mir-222-3p	BAG6	hsa-mir-151a-3p	CYP4V2	hsa-mir-215-5p	FZD4	hsa-mir-103a-3p	LBR	hsa-mir-222-3p	OIP5	hsa-mir-20a-5p	RFXAP	hsa-mir-193b-3p	SYNRG	hsa-mir-1224-5p	ZBTB10
hsa-mir-193b-3p	BAG6	hsa-mir-103a-3p	CYSLTR2	hsa-mir-29c-3p	FZD4	hsa-mir-107	LBR	hsa-mir-29c-3p	OIP5	hsa-mir-106a-5p	RFXAP	hsa-mir-22-3p	TACC1	hsa-mir-17-5p	ZBTB18
hsa-mir-17-5p	BAGE5	hsa-mir-107	CYSLTR2	hsa-mir-23a-3p	FZD5	hsa-mir-17-5p	LCOR	hsa-mir-193b-3p	OIP5	hsa-mir-20b-5p	RFXAP	hsa-mir-193b-3p	TACC1	hsa-mir-20a-5p	ZBTB18
hsa-mir-20a-5p	BAGE5	hsa-mir-103a-3p	DAPK1	hsa-mir-29c-3p	FZD5	hsa-mir-103a-3p	LCOR	hsa-mir-17-5p	OLAH	hsa-mir-20a-5p	RGMB	hsa-mir-17-5p	TADA2B	hsa-mir-106a-5p	ZBTB18
hsa-mir-20b-5p	BAGE5	hsa-mir-107	DAPK1	hsa-mir-21-5p	FZD6	hsa-mir-107	LCOR	hsa-mir-20a-5p	OLAH	hsa-mir-20a-5p	RGMB	hsa-mir-20a-5p	TADA2B	hsa-mir-215-5p	ZBTB18
hsa-mir-20a-5p	BAMBI	hsa-mir-17-5p	DAPK3	hsa-mir-103a-3p	FZD6	hsa-mir-193b-3p	LCOR	hsa-mir-106a-5p	OLAH	hsa-mir-106a-5p	RGMB	hsa-mir-20b-5p	TADA2B	hsa-mir-20b-5p	ZBTB18
hsa-mir-10a-5p	BAMBI	hsa-mir-20a-5p	DAPK3	hsa-mir-107	FZD6	hsa-mir-23a-3p	LDHA	hsa-mir-20b-5p	OLAH	hsa-mir-20b-5p	RGMB	hsa-mir-103a-3p	TAF13	hsa-mir-17-5p	ZBTB25
hsa-mir-20b-5p	BAMBI	hsa-mir-21-5p	DAXX	hsa-mir-20b-5p	FZD6	hsa-mir-210-3p	LDHA	hsa-mir-103a-3p	OPRM1	hsa-mir-20a-5p	RGS5	hsa-mir-107	TAF13	hsa-mir-20a-5p	ZBTB25
hsa-mir-215-5p	BARD1	hsa-mir-222-3p	DAXX	hsa-mir-17-5p	FZD9	hsa-mir-20a-5p	LDHB	hsa-mir-107	OPRM1	hsa-mir-23a-3p	RGS5	hsa-mir-17-5p	TAF9B	hsa-mir-106a-5p	ZBTB25
hsa-mir-193b-3p	BARD1	hsa-mir-222-3p	DAZAP1	hsa-mir-20a-5p	FZD9	hsa-mir-23a-3p	LDHB	hsa-mir-17-5p	ORAI1	hsa-mir-17-5p	RHOC	hsa-mir-215-5p	TAF9B	hsa-mir-20b-5p	ZBTB25
hsa-mir-21-5p	BASP1	hsa-mir-193b-3p	DAZAP1	hsa-mir-106a-5p	FZD9	hsa-mir-210-3p	LDHB	hsa-mir-20a-5p	ORAI1	hsa-mir-20a-5p	RHOC	hsa-mir-193b-3p	TAF9B	hsa-mir-17-5p	ZBTB33
hsa-mir-193b-3p	BASP1	hsa-mir-222-3p	DBNL	hsa-mir-20b-5p	FZD9	hsa-mir-17-5p	LDHD	hsa-mir-20b-5p	ORAI1	hsa-mir-106a-5p	RHOC	hsa-mir-17-5p	TANC1	hsa-mir-20a-5p	ZBTB33
hsa-mir-21-5p	BAZ1B	hsa-mir-193b-3p	DBNL	hsa-mir-28-5p	G3BP1	hsa-mir-20a-5p	LDHD	hsa-mir-17-5p	ORAI2	hsa-mir-20b-5p	RHOC	hsa-mir-20a-5p	TANC1	hsa-mir-106a-5p	ZBTB33
hsa-mir-193b-3p	BAZ1B	hsa-mir-222-3p	DCAF7	hsa-mir-193b-3p	G3BP1	hsa-mir-106a-5p	LDHD	hsa-mir-20a-5p	ORAI2	hsa-mir-103a-3p	RIMS3	hsa-mir-20b-5p	TANC1	hsa-mir-215-5p	ZBTB33
hsa-mir-17-5p	BAZ2A	hsa-mir-193b-3p	DCAF7	hsa-mir-320b	G3BP1	hsa-mir-20b-5p	LDHD	hsa-mir-106a-5p	ORAI2	hsa-mir-107	RIMS3	hsa-mir-222-3p	TANGO6	hsa-mir-20b-5p	ZBTB33
hsa-mir-23a-3p	BAZ2A	hsa-mir-17-5p	DCAF8	hsa-mir-103a-3p	G3BP2	hsa-mir-17-5p	LDLR	hsa-mir-10a-5p	ORAI2	hsa-mir-10a-5p	RIOK3	hsa-mir-193b-3p	TANGO6	hsa-mir-320b	ZBTB33

Datos complementarios

hsa-mir-103a-3p	BAZ2A	hsa-mir-20a-5p	DCAF8	hsa-mir-107	G3BP2	hsa-mir-20a-5p	LDLR	hsa-mir-20b-5p	ORAI2	hsa-mir-29c-3p	RIOK3	hsa-mir-320b	TANGO6	hsa-mir-103a-3p	ZBTB34
hsa-mir-107	BAZ2A	hsa-mir-21-5p	DCAF8	hsa-mir-17-5p	GAB1	hsa-mir-106a-5p	LDLR	hsa-mir-10a-5p	ORC1	hsa-mir-17-5p	RLIM	hsa-mir-103a-3p	TARBP2	hsa-mir-29c-3p	ZBTB34
hsa-mir-34b-5p	BAZ2A	hsa-mir-106a-5p	DCAF8	hsa-mir-20a-5p	GAB1	hsa-mir-20b-5p	LDLR	hsa-mir-215-5p	ORC1	hsa-mir-20a-5p	RLIM	hsa-mir-107	TARBP2	hsa-mir-17-5p	ZBTB37
hsa-mir-193b-3p	BAZ2A	hsa-mir-20b-5p	DCAF8	hsa-mir-20b-5p	GAB1	hsa-mir-22-3p	LEMD3	hsa-mir-21-5p	ORC4	hsa-mir-106a-5p	RLIM	hsa-mir-17-5p	TAX1BP1	hsa-mir-20a-5p	ZBTB37
hsa-mir-222-3p	BBC3	hsa-mir-17-5p	DCBLD2	hsa-mir-17-5p	GABBR1	hsa-mir-10a-5p	LEMD3	hsa-mir-103a-3p	ORC4	hsa-mir-10a-5p	RLIM	hsa-mir-20a-5p	TAX1BP1	hsa-mir-106a-5p	ZBTB37
hsa-mir-29c-3p	BBC3	hsa-mir-20a-5p	DCBLD2	hsa-mir-20a-5p	GABBR1	hsa-mir-17-5p	LEPROT	hsa-mir-107	ORC4	hsa-mir-20b-5p	RLIM	hsa-mir-106a-5p	TAX1BP1	hsa-mir-222-3p	ZBTB37
hsa-mir-17-5p	BBX	hsa-mir-106a-5p	DCBLD2	hsa-mir-20b-5p	GABBR1	hsa-mir-20a-5p	LEPROT	hsa-mir-215-5p	ORC4	hsa-mir-215-5p	RLIM	hsa-mir-20b-5p	TAX1BP1	hsa-mir-20b-5p	ZBTB37
hsa-mir-20a-5p	BBX	hsa-mir-20b-5p	DCBLD2	hsa-mir-17-5p	GABPB1	hsa-mir-106a-5p	LEPROT	hsa-mir-34b-5p	ORC4	hsa-mir-193b-3p	RLIM	hsa-mir-34b-5p	TBC1D1	hsa-mir-21-5p	ZBTB38
hsa-mir-106a-5p	BBX	hsa-mir-21-5p	DCP1A	hsa-mir-20a-5p	GABPB1	hsa-mir-20b-5p	LEPROT	hsa-mir-17-5p	ORMDL3	hsa-mir-17-5p	RMND1	hsa-mir-193b-3p	TBC1D1	hsa-mir-103a-3p	ZBTB38
hsa-mir-20b-5p	BBX	hsa-mir-215-5p	DCP1A	hsa-mir-106a-5p	GABPB1	hsa-mir-17-5p	LGSN	hsa-mir-20a-5p	ORMDL3	hsa-mir-20a-5p	RMND1	hsa-mir-22-3p	TBC1D12	hsa-mir-107	ZBTB38
hsa-mir-17-5p	BCAS4	hsa-mir-17-5p	DCTN5	hsa-mir-215-5p	GABPB1	hsa-mir-20a-5p	LGSN	hsa-mir-20b-5p	ORMDL3	hsa-mir-106a-5p	RMND1	hsa-mir-103a-3p	TBC1D12	hsa-mir-151a-3p	ZBTB38
hsa-mir-20a-5p	BCAS4	hsa-mir-20a-5p	DCTN5	hsa-mir-20b-5p	GABPB1	hsa-mir-106a-5p	LGSN	hsa-mir-215-5p	OSBPL10	hsa-mir-20b-5p	RMND1	hsa-mir-17-5p	TBC1D15	hsa-mir-17-5p	ZBTB4
hsa-mir-106a-5p	BCAS4	hsa-mir-106a-5p	DCTN5	hsa-mir-103a-3p	GABRB1	hsa-mir-20b-5p	LGSN	hsa-mir-222-3p	OSBPL10	hsa-mir-21-5p	RMND5A	hsa-mir-20a-5p	TBC1D15	hsa-mir-20a-5p	ZBTB4
hsa-mir-20b-5p	BCAS4	hsa-mir-20b-5p	DCTN5	hsa-mir-107	GABRB1	hsa-mir-17-5p	LIAS	hsa-mir-21-5p	OSBPL3	hsa-mir-22-3p	RMND5A	hsa-mir-17-5p	TBC1D17	hsa-mir-106a-5p	ZBTB4
hsa-mir-29c-3p	BCKDHA	hsa-mir-193b-3p	DCTN5	hsa-mir-34b-5p	GABRB1	hsa-mir-20a-5p	LIAS	hsa-mir-103a-3p	OSBPL3	hsa-mir-17-5p	RNASEH1	hsa-mir-20a-5p	TBC1D17	hsa-mir-20b-5p	ZBTB4
hsa-mir-193b-3p	BCKDHA	hsa-mir-320b	DCTN5	hsa-mir-17-5p	GAK	hsa-mir-106a-5p	LIAS	hsa-mir-17-5p	OSTM1	hsa-mir-20a-5p	RNASEH1	hsa-mir-20b-5p	TBC1D17	hsa-mir-21-5p	ZBTB47
hsa-mir-103a-3p	BCKDK	hsa-mir-17-5p	DCTN6	hsa-mir-20a-5p	GAK	hsa-mir-20b-5p	LIAS	hsa-mir-20a-5p	OSTM1	hsa-mir-106a-5p	RNASEH1	hsa-mir-17-5p	TBL1XR1	hsa-mir-28-5p	ZBTB47
hsa-mir-10a-5p	BCKDK	hsa-mir-20a-5p	DCTN6	hsa-mir-20b-5p	GAK	hsa-mir-17-5p	LIMA1	hsa-mir-106a-5p	OSTM1	hsa-mir-20b-5p	RNASEH1	hsa-mir-20a-5p	TBL1XR1	hsa-mir-106a-5p	ZBTB47
hsa-mir-21-5p	BCL10	hsa-mir-106a-5p	DCTN6	hsa-mir-17-5p	GANAB	hsa-mir-20a-5p	LIMA1	hsa-mir-20b-5p	OSTM1	hsa-mir-193b-3p	RNASEH1	hsa-mir-21-5p	TBL1XR1	hsa-mir-17-5p	ZBTB5
hsa-mir-106a-5p	BCL10	hsa-mir-20b-5p	DCTN6	hsa-mir-107	GANAB	hsa-mir-106a-5p	LIMA1	hsa-mir-17-5p	OTUD4	hsa-mir-17-5p	RND3	hsa-mir-106a-5p	TBL1XR1	hsa-mir-20a-5p	ZBTB5
hsa-mir-17-5p	BCL2	hsa-mir-21-5p	DDAH1	hsa-mir-222-3p	GANAB	hsa-mir-10a-5p	LIMA1	hsa-mir-20a-5p	OTUD4	hsa-mir-106a-5p	RND3	hsa-mir-20b-5p	TBL1XR1	hsa-mir-106a-5p	ZBTB5
hsa-mir-20a-5p	BCL2	hsa-mir-210-3p	DDAH1	hsa-mir-17-5p	GAPDH	hsa-mir-20b-5p	LIMA1	hsa-mir-106a-5p	OTUD4	hsa-mir-21-5p	RNF103	hsa-mir-103a-3p	TBPL1	hsa-mir-222-3p	ZBTB5
hsa-mir-21-5p	BCL2	hsa-mir-193b-3p	DDAH1	hsa-mir-29c-3p	GAPDH	hsa-mir-17-5p	LIMK1	hsa-mir-29c-3p	OTUD4	hsa-mir-320b	RNF103	hsa-mir-107	TBPL1	hsa-mir-29c-3p	ZBTB5
hsa-mir-103a-3p	BCL2	hsa-mir-17-5p	DDHD1	hsa-mir-21-5p	GAPVD1	hsa-mir-20a-5p	LIMK1	hsa-mir-20b-5p	OTUD4	hsa-mir-21-5p	RNF111	hsa-mir-103a-3p	TBRG1	hsa-mir-20b-5p	ZBTB5
hsa-mir-215-5p	BCL2	hsa-mir-106a-5p	DDHD1	hsa-mir-1224-5p	GAPVD1	hsa-mir-106a-5p	LIMK1	hsa-mir-103a-3p	OTUD7B	hsa-mir-23a-3p	RNF111	hsa-mir-107	TBRG1	hsa-mir-193b-3p	ZBTB5
hsa-mir-29c-3p	BCL2	hsa-mir-20b-5p	DDHD1	hsa-mir-215-5p	GAS2L3	hsa-mir-20b-5p	LIMK1	hsa-mir-107	OTUD7B	hsa-mir-17-5p	RNF115	hsa-mir-17-5p	TCEAL1	hsa-mir-17-5p	ZBTB6
hsa-mir-34b-5p	BCL2	hsa-mir-17-5p	DDI2	hsa-mir-29c-3p	GAS2L3	hsa-mir-215-5p	LIMS1	hsa-mir-17-5p	OXR1	hsa-mir-20a-5p	RNF115	hsa-mir-20a-5p	TCEAL1	hsa-mir-20a-5p	ZBTB6
hsa-mir-17-5p	BCL2L11	hsa-mir-20a-5p	DDI2	hsa-mir-21-5p	GAS5	hsa-mir-29c-3p	LIMS1	hsa-mir-20a-5p	OXR1	hsa-mir-106a-5p	RNF115	hsa-mir-22-3p	TCEAL1	hsa-mir-215-5p	ZBTB6
hsa-mir-20a-5p	BCL2L11	hsa-mir-106a-5p	DDI2	hsa-mir-222-3p	GAS5	hsa-mir-21-5p	LIN7C	hsa-mir-20b-5p	OXR1	hsa-mir-20b-5p	RNF115	hsa-mir-222-3p	TCEAL1	hsa-mir-20b-5p	ZBTB6
hsa-mir-106a-5p	BCL2L11	hsa-mir-20b-5p	DDI2	hsa-mir-17-5p	GATA6	hsa-mir-22-3p	LIN7C	hsa-mir-1224-5p	OXR1	hsa-mir-193b-3p	RNF115	hsa-mir-17-5p	TCF4	hsa-mir-17-5p	ZBTB7A
hsa-mir-10a-5p	BCL2L11	hsa-mir-222-3p	DDX21	hsa-mir-20a-5p	GATA6	hsa-mir-103a-3p	LIN7C	hsa-mir-10a-5p	PABPC1	hsa-mir-10a-5p	RNF146	hsa-mir-20a-5p	TCF4	hsa-mir-20a-5p	ZBTB7A
hsa-mir-215-5p	BCL2L11	hsa-mir-29c-3p	DDX21	hsa-mir-106a-5p	GATA6	hsa-mir-107	LIN7C	hsa-mir-193b-3p	PABPC1	hsa-mir-193b-3p	RNF146	hsa-mir-20b-5p	TCF4	hsa-mir-106a-5p	ZBTB7A
hsa-mir-222-3p	BCL2L11	hsa-mir-193b-3p	DDX21	hsa-mir-20b-5p	GATA6	hsa-mir-17-5p	LINC00598	hsa-mir-17-5p	PAFAH1B1	hsa-mir-103a-3p	RNF168	hsa-mir-22-3p	TCF7	hsa-mir-222-3p	ZBTB7A
hsa-mir-20b-5p	BCL2L11	hsa-mir-21-5p	DDX3X	hsa-mir-17-5p	GATAD1	hsa-mir-20a-5p	LINC00598	hsa-mir-20a-5p	PAFAH1B1	hsa-mir-107	RNF168	hsa-mir-215-5p	TCF7	hsa-mir-20b-5p	ZBTB7A
hsa-mir-10a-5p	BCL2L13	hsa-mir-215-5p	DDX3X	hsa-mir-20a-5p	GATAD1	hsa-mir-106a-5p	LINC00598	hsa-mir-10a-5p	PAFAH1B1	hsa-mir-17-5p	RNF19B	hsa-mir-17-5p	TCF7L2	hsa-mir-21-5p	ZBTB8A
hsa-mir-215-5p	BCL2L13	hsa-mir-1224-5p	DDX3X	hsa-mir-106a-5p	GATAD1	hsa-mir-20b-5p	LINC00598	hsa-mir-215-5p	PAFAH1B1	hsa-mir-20a-5p	RNF19B	hsa-mir-20a-5p	TCF7L2	hsa-mir-103a-3p	ZBTB8A
hsa-mir-17-5p	BCL2L2	hsa-mir-17-5p	DDX5	hsa-mir-215-5p	GATAD1	hsa-mir-17-5p	LLPH	hsa-mir-20b-5p	PAFAH1B1	hsa-mir-106a-5p	RNF19B	hsa-mir-106a-5p	TCF7L2	hsa-mir-10a-5p	ZBTB8A
hsa-mir-20a-5p	BCL2L2	hsa-mir-20a-5p	DDX5	hsa-mir-20b-5p	GATAD1	hsa-mir-20b-5p	LLPH	hsa-mir-103a-3p	PAFAH1B2	hsa-mir-20b-5p	RNF19B	hsa-mir-20b-5p	TCF7L2	hsa-mir-17-5p	ZBTB9
hsa-mir-106a-5p	BCL2L2	hsa-mir-23a-3p	DDX5	hsa-mir-103a-3p	GATAD2A	hsa-mir-106a-5p	LLPH	hsa-mir-107	PAFAH1B2	hsa-mir-17-5p	RNF216	hsa-mir-193b-3p	TCF7L2	hsa-mir-20a-5p	ZBTB9
hsa-mir-20b-5p	BCL2L2	hsa-mir-20b-5p	DDX5	hsa-mir-10a-5p	GATAD2A	hsa-mir-20b-5p	LLPH	hsa-mir-222-3p	PAFAH1B2	hsa-mir-20a-5p	RNF216	hsa-mir-215-5p	TCFL5	hsa-mir-20b-5p	ZBTB9
hsa-mir-21-5p	BCL6	hsa-mir-22-3p	DDX6	hsa-mir-17-5p	GBF1	hsa-mir-23a-3p	LMNB1	hsa-mir-21-5p	PAG1	hsa-mir-20b-5p	RNF216	hsa-mir-193b-3p	TCFL5	hsa-mir-17-5p	ZC3H12C
hsa-mir-10a-5p	BCL6	hsa-mir-215-5p	DDX6	hsa-mir-20a-5p	GBF1	hsa-mir-20a-5p	LMNB1	hsa-mir-103a-3p	PAG1	hsa-mir-17-5p	RNF34	hsa-mir-222-3p	TCOF1	hsa-mir-20a-5p	ZC3H12C
hsa-mir-193b-3p	BCL9L	hsa-mir-222-3p	DDX6	hsa-mir-20b-5p	GBF1	hsa-mir-193b-3p	LMNB1	hsa-mir-107	PAG1	hsa-mir-20a-5p	RNF34	hsa-mir-151a-3p	TCOF1	hsa-mir-106a-5p	ZC3H12C
hsa-mir-320b	BCL9L	hsa-mir-29c-3p	DDX6	hsa-mir-193b-3p	GBF1	hsa-mir-1224-5p	LMNB1	hsa-mir-17-5p	PAIP1	hsa-mir-106a-5p	RNF34	hsa-mir-215-5p	TDG	hsa-mir-20b-5p	ZC3H12C
hsa-mir-22-3p	BDNF	hsa-mir-210-3p	DEAF1	hsa-mir-17-5p	GBP3	hsa-mir-215-5p	LMNB2	hsa-mir-20a-5p	PAIP1	hsa-mir-20b-5p	RNF34	hsa-mir-29c-3p	TDG	hsa-mir-17-5p	ZC3H18
hsa-mir-10a-5p	BDNF	hsa-mir-215-5p	DEAF1	hsa-mir-20a-5p	GBP3	hsa-mir-193b-3p	LMNB2	hsa-mir-17-5p	PAK6	hsa-mir-222-3p	RNF4	hsa-mir-215-5p	TDP1	hsa-mir-10a-5p	ZC3H18

Datos complementarios

hsa-mir-210-3p	BDNF	hsa-mir-103a-3p	DECR1	hsa-mir-20b-5p	GBP3	hsa-mir-1246	LMNB2	hsa-mir-20a-5p	PAK6	hsa-mir-151a-3p	RNF4	hsa-mir-193b-3p	TDP1	hsa-mir-103a-3p	ZCCHC14
hsa-mir-103a-3p	BFAR	hsa-mir-107	DECR1	hsa-mir-103a-3p	GCC1	hsa-mir-22-3p	LONP2	hsa-mir-106a-5p	PAK6	hsa-mir-21-5p	RNF6	hsa-mir-29c-3p	TESPA1	hsa-mir-107	ZCCHC14
hsa-mir-29c-3p	BFAR	hsa-mir-17-5p	DEGS1	hsa-mir-107	GCC1	hsa-mir-193b-3p	LONP2	hsa-mir-215-5p	PAK6	hsa-mir-215-5p	RNF6	hsa-mir-34b-5p	TESPA1	hsa-mir-1224-5p	ZCCHC14
hsa-mir-17-5p	BHMT2	hsa-mir-20a-5p	DEGS1	hsa-mir-17-5p	GDF11	hsa-mir-17-5p	LPAR2	hsa-mir-20b-5p	PAK6	hsa-mir-23a-3p	RNMT	hsa-mir-22-3p	TET2	hsa-mir-21-5p	ZCCHC3
hsa-mir-20a-5p	BHMT2	hsa-mir-106a-5p	DEGS1	hsa-mir-20a-5p	GDF11	hsa-mir-20a-5p	LPAR2	hsa-mir-17-5p	PANK3	hsa-mir-103a-3p	RNMT	hsa-mir-29c-3p	TET2	hsa-mir-28-5p	ZCCHC3
hsa-mir-106a-5p	BHMT2	hsa-mir-215-5p	DEGS1	hsa-mir-106a-5p	GDF11	hsa-mir-106a-5p	LPAR2	hsa-mir-20a-5p	PANK3	hsa-mir-17-5p	RORA	hsa-mir-17-5p	TET3	hsa-mir-1224-5p	ZCCHC3
hsa-mir-20b-5p	BHMT2	hsa-mir-20b-5p	DEGS1	hsa-mir-20b-5p	GDF11	hsa-mir-20b-5p	LPAR2	hsa-mir-222-3p	PANK3	hsa-mir-20a-5p	RORA	hsa-mir-20a-5p	TET3	hsa-mir-103a-3p	ZDHHHC16
hsa-mir-17-5p	BICD2	hsa-mir-28-5p	DENND4B	hsa-mir-193b-3p	GDF11	hsa-mir-17-5p	LPGAT1	hsa-mir-20b-5p	PANK3	hsa-mir-106a-5p	RORA	hsa-mir-29c-3p	TET3	hsa-mir-107	ZDHHHC16
hsa-mir-20a-5p	BICD2	hsa-mir-151a-3p	DENND4B	hsa-mir-17-5p	GDF5OS	hsa-mir-20a-5p	LPGAT1	hsa-mir-17-5p	PAPD5	hsa-mir-10a-5p	RORA	hsa-mir-20b-5p	TET3	hsa-mir-17-5p	ZDHHHC20
hsa-mir-106a-5p	BICD2	hsa-mir-193b-3p	DENND4B	hsa-mir-20a-5p	GDF5OS	hsa-mir-21-5p	LPGAT1	hsa-mir-20a-5p	PAPD5	hsa-mir-20b-5p	RORA	hsa-mir-193b-3p	TET3	hsa-mir-20a-5p	ZDHHHC20
hsa-mir-20b-5p	BICD2	hsa-mir-17-5p	DENND5B	hsa-mir-106a-5p	GDF5OS	hsa-mir-20b-5p	LPGAT1	hsa-mir-106a-5p	PAPD5	hsa-mir-1246	RORA	hsa-mir-17-5p	TFAM	hsa-mir-106a-5p	ZDHHHC20
hsa-mir-193b-3p	BICD2	hsa-mir-20a-5p	DENND5B	hsa-mir-20b-5p	GDF5OS	hsa-mir-193b-3p	LPGAT1	hsa-mir-10a-5p	PAPD5	hsa-mir-17-5p	RPA2	hsa-mir-20a-5p	TFAM	hsa-mir-20b-5p	ZDHHHC20
hsa-mir-215-5p	BLM	hsa-mir-20b-5p	DENND5B	hsa-mir-20a-5p	GDI2	hsa-mir-17-5p	LRIF1	hsa-mir-20b-5p	PAPD5	hsa-mir-20a-5p	RPA2	hsa-mir-106a-5p	TFAM	hsa-mir-215-5p	ZEB2
hsa-mir-193b-3p	BLM	hsa-mir-210-3p	DENND6A	hsa-mir-222-3p	GDI2	hsa-mir-20a-5p	LRIF1	hsa-mir-215-5p	PAPD7	hsa-mir-20b-5p	RPA2	hsa-mir-20b-5p	TFAM	hsa-mir-222-3p	ZEB2
hsa-mir-17-5p	BLOC1S3	hsa-mir-29c-3p	DENND6A	hsa-mir-193b-3p	GDI2	hsa-mir-103a-3p	LRIF1	hsa-mir-34b-5p	PAPD7	hsa-mir-17-5p	RPF2	hsa-mir-103a-3p	TFAP2A	hsa-mir-10a-5p	ZFAND5
hsa-mir-20a-5p	BLOC1S3	hsa-mir-17-5p	DEPDC1	hsa-mir-28-5p	GEMIN4	hsa-mir-106a-5p	LRIF1	hsa-mir-20a-5p	PAQR5	hsa-mir-20a-5p	RPF2	hsa-mir-222-3p	TFAP2A	hsa-mir-222-3p	ZFAND5
hsa-mir-20b-5p	BLOC1S3	hsa-mir-215-5p	DEPDC1	hsa-mir-193b-3p	GEMIN4	hsa-mir-107	LRIF1	hsa-mir-28-5p	PAQR5	hsa-mir-106a-5p	RPF2	hsa-mir-10a-5p	TFAP2C	hsa-mir-215-5p	ZFP1
hsa-mir-17-5p	BMP2	hsa-mir-103a-3p	DEPDC1B	hsa-mir-17-5p	GEMIN8	hsa-mir-20b-5p	LRIF1	hsa-mir-17-5p	PARD3	hsa-mir-20b-5p	RPF2	hsa-mir-29c-3p	TFAP2C	hsa-mir-222-3p	ZFP1
hsa-mir-20a-5p	BMP2	hsa-mir-107	DEPDC1B	hsa-mir-20a-5p	GEMIN8	hsa-mir-17-5p	LRP12	hsa-mir-20a-5p	PARD3	hsa-mir-222-3p	RPL12	hsa-mir-106a-5p	TFG	hsa-mir-10a-5p	ZFP30
hsa-mir-106a-5p	BMP2	hsa-mir-17-5p	DHODH	hsa-mir-106a-5p	GEMIN8	hsa-mir-20a-5p	LRP12	hsa-mir-106a-5p	PARD3	hsa-mir-193b-3p	RPL12	hsa-mir-193b-3p	TFG	hsa-mir-215-5p	ZFP30
hsa-mir-20b-5p	BMP2	hsa-mir-20a-5p	DHODH	hsa-mir-20b-5p	GEMIN8	hsa-mir-106a-5p	LRP12	hsa-mir-20b-5p	PARD3	hsa-mir-17-5p	RPL14	hsa-mir-22-3p	TFRC	hsa-mir-222-3p	ZFP30
hsa-mir-17-5p	BMP8B	hsa-mir-106a-5p	DHODH	hsa-mir-23a-3p	GGA3	hsa-mir-20b-5p	LRP12	hsa-mir-17-5p	PARD6B	hsa-mir-20a-5p	RPL14	hsa-mir-210-3p	TFRC	hsa-mir-28-5p	ZFP91
hsa-mir-20a-5p	BMP8B	hsa-mir-20b-5p	DHODH	hsa-mir-103a-3p	GGA3	hsa-mir-21-5p	LRP6	hsa-mir-20a-5p	PARD6B	hsa-mir-106a-5p	RPL14	hsa-mir-17-5p	TGFB1	hsa-mir-29c-3p	ZFP91
hsa-mir-106a-5p	BMP8B	hsa-mir-17-5p	DHX33	hsa-mir-17-5p	GID4	hsa-mir-29c-3p	LRP6	hsa-mir-20b-5p	PARD6B	hsa-mir-20b-5p	RPL14	hsa-mir-21-5p	TGFB1	hsa-mir-21-5p	ZFYVE16
hsa-mir-20b-5p	BMP8B	hsa-mir-103a-3p	DHX33	hsa-mir-20a-5p	GID4	hsa-mir-17-5p	LRPAP1	hsa-mir-21-5p	PARP1	hsa-mir-17-5p	RPL17	hsa-mir-106a-5p	TGFB1	hsa-mir-222-3p	ZFYVE16
hsa-mir-17-5p	BMPR2	hsa-mir-107	DHX33	hsa-mir-21-5p	GID4	hsa-mir-20a-5p	LRPAP1	hsa-mir-193b-3p	PARP1	hsa-mir-20a-5p	RPL17	hsa-mir-17-5p	TGFB2	hsa-mir-17-5p	ZFYVE21
hsa-mir-20a-5p	BMPR2	hsa-mir-21-5p	DICER1	hsa-mir-106a-5p	GID4	hsa-mir-106a-5p	LRPAP1	hsa-mir-215-5p	PARP16	hsa-mir-20b-5p	RPL17	hsa-mir-20a-5p	TGFB2	hsa-mir-20a-5p	ZFYVE21
hsa-mir-21-5p	BMPR2	hsa-mir-103a-3p	DICER1	hsa-mir-20b-5p	GID4	hsa-mir-20b-5p	LRPAP1	hsa-mir-193b-3p	PARP16	hsa-mir-17-5p	RPL17-C18orf32	hsa-mir-21-5p	TGFB2	hsa-mir-106a-5p	ZFYVE21
hsa-mir-215-5p	BMPR2	hsa-mir-107	DICER1	hsa-mir-17-5p	GIGYF1	hsa-mir-22-3p	LRRC20	hsa-mir-103a-3p	PAWR	hsa-mir-20a-5p	RPL17-C18orf32	hsa-mir-106a-5p	TGFB2	hsa-mir-20b-5p	ZFYVE21
hsa-mir-20b-5p	BMPR2	hsa-mir-215-5p	DICER1	hsa-mir-20a-5p	GIGYF1	hsa-mir-1224-5p	LRRC20	hsa-mir-107	PAWR	hsa-mir-106a-5p	RPL17-C18orf32	hsa-mir-34b-5p	TGFB2	hsa-mir-17-5p	ZFYVE26
hsa-mir-17-5p	BMT2	hsa-mir-222-3p	DICER1	hsa-mir-106a-5p	GIGYF1	hsa-mir-17-5p	LRRC58	hsa-mir-215-5p	PAWR	hsa-mir-20b-5p	RPL17-C18orf32	hsa-mir-20b-5p	TGFB2	hsa-mir-20a-5p	ZFYVE26
hsa-mir-20a-5p	BMT2	hsa-mir-29c-3p	DICER1	hsa-mir-34b-5p	GIGYF1	hsa-mir-20a-5p	LRRC58	hsa-mir-17-5p	PBXIP1	hsa-mir-17-5p	RPL21	hsa-mir-21-5p	TGFB3	hsa-mir-106a-5p	ZFYVE26
hsa-mir-29c-3p	BMT2	hsa-mir-103a-3p	DIEXF	hsa-mir-20b-5p	GIGYF1	hsa-mir-106a-5p	LRRC58	hsa-mir-20a-5p	PBXIP1	hsa-mir-20a-5p	RPL21	hsa-mir-103a-3p	TGFB3	hsa-mir-20b-5p	ZFYVE26
hsa-mir-20b-5p	BMT2	hsa-mir-151a-3p	DIEXF	hsa-mir-193b-3p	GIGYF1	hsa-mir-20b-5p	LRRC58	hsa-mir-17-5p	PCBP2	hsa-mir-210-3p	RPL22	hsa-mir-107	TGFB3	hsa-mir-17-5p	ZFYVE9
hsa-mir-17-5p	BNIP2	hsa-mir-210-3p	DIMT1	hsa-mir-22-3p	GINS2	hsa-mir-17-5p	LRRD1	hsa-mir-20a-5p	PCBP2	hsa-mir-29c-3p	RPL22	hsa-mir-193b-3p	TGFB3	hsa-mir-20a-5p	ZFYVE9
hsa-mir-20a-5p	BNIP2	hsa-mir-215-5p	DIMT1	hsa-mir-193b-3p	GINS2	hsa-mir-20a-5p	LRRD1	hsa-mir-106a-5p	PCBP2	hsa-mir-193b-3p	RPL22	hsa-mir-17-5p	TGOLN2	hsa-mir-106a-5p	ZFYVE9
hsa-mir-21-5p	BNIP2	hsa-mir-17-5p	DIS3L	hsa-mir-17-5p	GINS4	hsa-mir-106a-5p	LRRD1	hsa-mir-222-3p	PCBP2	hsa-mir-193b-3p	RPL23A	hsa-mir-20a-5p	TGOLN2	hsa-mir-222-3p	ZFYVE9
hsa-mir-106a-5p	BNIP2	hsa-mir-20a-5p	DIS3L	hsa-mir-20a-5p	GINS4	hsa-mir-20b-5p	LRRD1	hsa-mir-20b-5p	PCBP2	hsa-mir-1224-5p	RPL23A	hsa-mir-20b-5p	TGOLN2	hsa-mir-20b-5p	ZFYVE9
hsa-mir-20b-5p	BNIP2	hsa-mir-106a-5p	DIS3L	hsa-mir-106a-5p	GINS4	hsa-mir-21-5p	LRRFIP1	hsa-mir-17-5p	PCGF5	hsa-mir-23a-3p	RPL7L1	hsa-mir-17-5p	THBS1	hsa-mir-17-5p	ZIK1
hsa-mir-103a-3p	BNIP3	hsa-mir-215-5p	DIS3L	hsa-mir-20b-5p	GINS4	hsa-mir-215-5p	LRRFIP1	hsa-mir-215-5p	PCGF5	hsa-mir-193b-3p	RPL7L1	hsa-mir-20a-5p	THBS1	hsa-mir-23a-3p	ZIK1
hsa-mir-210-3p	BNIP3	hsa-mir-20b-5p	DIS3L	hsa-mir-20a-5p	GJA1	hsa-mir-17-5p	LSM3	hsa-mir-17-5p	PCLAF	hsa-mir-222-3p	RPL8	hsa-mir-17-5p	THEM4	hsa-mir-17-5p	ZMAT3

Datos complementarios

hsa-mir-215-5p	BORA	hsa-mir-20a-5p	DLG5	hsa-mir-23a-3p	GJA1	hsa-mir-20a-5p	LSM3	hsa-mir-20a-5p	PCLAF	hsa-mir-193b-3p	RPL8	hsa-mir-20a-5p	THEM4	hsa-mir-20a-5p	ZMAT3
hsa-mir-193b-3p	BORA	hsa-mir-215-5p	DLG5	hsa-mir-222-3p	GJA1	hsa-mir-106a-5p	LSM3	hsa-mir-106a-5p	PCLAF	hsa-mir-20a-5p	RPRD1A	hsa-mir-106a-5p	THEM4	hsa-mir-106a-5p	ZMAT3
hsa-mir-21-5p	BRCA1	hsa-mir-103a-3p	DMPK	hsa-mir-21-5p	GK5	hsa-mir-20b-5p	LSM3	hsa-mir-20b-5p	PCLAF	hsa-mir-10a-5p	RPRD1A	hsa-mir-20b-5p	THEM4	hsa-mir-215-5p	ZMAT3
hsa-mir-215-5p	BRCA1	hsa-mir-107	DMPK	hsa-mir-103a-3p	GK5	hsa-mir-193b-3p	LUC7L	hsa-mir-193b-3p	PCLAF	hsa-mir-17-5p	RPRD2	hsa-mir-215-5p	THOP1	hsa-mir-20b-5p	ZMAT3
hsa-mir-20b-5p	BRCA1	hsa-mir-21-5p	DMTF1	hsa-mir-17-5p	GLO1	hsa-mir-107	LUC7L	hsa-mir-17-5p	PCMTD1	hsa-mir-20a-5p	RPRD2	hsa-mir-222-3p	THOP1	hsa-mir-193b-3p	ZMAT3
hsa-mir-193b-3p	BRCA1	hsa-mir-103a-3p	DMTF1	hsa-mir-20a-5p	GLO1	hsa-mir-17-5p	LUZP2	hsa-mir-20a-5p	PCMTD1	hsa-mir-21-5p	RPRD2	hsa-mir-21-5p	TIAM1	hsa-mir-1224-5p	ZMAT3
hsa-mir-17-5p	BRCA2	hsa-mir-103a-3p	DNAJA1	hsa-mir-106a-5p	GLO1	hsa-mir-20a-5p	LUZP2	hsa-mir-20b-5p	PCMTD1	hsa-mir-23a-3p	RPRD2	hsa-mir-22-3p	TIAM1	hsa-mir-17-5p	ZMYM1
hsa-mir-215-5p	BRCA2	hsa-mir-107	DNAJA1	hsa-mir-222-3p	GLO1	hsa-mir-106a-5p	LUZP2	hsa-mir-320b	PCMTD1	hsa-mir-106a-5p	RPRD2	hsa-mir-10a-5p	TIAM1	hsa-mir-20a-5p	ZMYM1
hsa-mir-17-5p	BRI3BP	hsa-mir-193b-3p	DNAJA1	hsa-mir-20b-5p	GLO1	hsa-mir-20b-5p	LUZP2	hsa-mir-222-3p	PCNT	hsa-mir-20b-5p	RPRD2	hsa-mir-29c-3p	TIAM1	hsa-mir-106a-5p	ZMYM1
hsa-mir-20a-5p	BRI3BP	hsa-mir-17-5p	DNAJB13	hsa-mir-193b-3p	GLO1	hsa-mir-17-5p	LY6G5B	hsa-mir-193b-3p	PCNT	hsa-mir-20a-5p	RPS10	hsa-mir-21-5p	TICAM2	hsa-mir-20b-5p	ZMYM1
hsa-mir-106a-5p	BRI3BP	hsa-mir-20a-5p	DNAJB13	hsa-mir-103a-3p	GLP2R	hsa-mir-20a-5p	LY6G5B	hsa-mir-17-5p	PCNX2	hsa-mir-193b-3p	RPS10	hsa-mir-215-5p	TICAM2	hsa-mir-215-5p	ZMYND11
hsa-mir-20b-5p	BRI3BP	hsa-mir-20a-5p	DNAJB13	hsa-mir-107	GLP2R	hsa-mir-106a-5p	LY6G5B	hsa-mir-20a-5p	PCNX2	hsa-mir-17-5p	RPS15A	hsa-mir-215-5p	TICRR	hsa-mir-222-3p	ZMYND11
hsa-mir-1246	BRI3BP	hsa-mir-20b-5p	DNAJB13	hsa-mir-23a-3p	GNAI3	hsa-mir-20b-5p	LY6G5B	hsa-mir-10a-5p	PCNX2	hsa-mir-10a-5p	RPS15A	hsa-mir-193b-3p	TICRR	hsa-mir-103a-3p	ZNF100
hsa-mir-17-5p	BRMS1L	hsa-mir-17-5p	DNAJB4	hsa-mir-103a-3p	GNAI3	hsa-mir-320b	LY6G5B	hsa-mir-20b-5p	PCNX2	hsa-mir-22-3p	RPS2	hsa-mir-17-5p	TIMM17A	hsa-mir-107	ZNF100
hsa-mir-20a-5p	BRMS1L	hsa-mir-20a-5p	DNAJB4	hsa-mir-107	GNAI3	hsa-mir-20a-5p	LYPD6	hsa-mir-17-5p	PDE4C	hsa-mir-222-3p	RPS2	hsa-mir-20a-5p	TIMM17A	hsa-mir-17-5p	ZNF107
hsa-mir-20b-5p	BRMS1L	hsa-mir-103a-3p	DNAJB4	hsa-mir-222-3p	GNAI3	hsa-mir-10a-5p	LYPD6	hsa-mir-20a-5p	PDE4C	hsa-mir-103a-3p	RPS24	hsa-mir-106a-5p	TIMM17A	hsa-mir-20a-5p	ZNF107
hsa-mir-23a-3p	BRWD1	hsa-mir-106a-5p	DNAJB4	hsa-mir-17-5p	GNAS	hsa-mir-222-3p	LYPLA1	hsa-mir-106a-5p	PDE4C	hsa-mir-107	RPS24	hsa-mir-20b-5p	TIMM17A	hsa-mir-106a-5p	ZNF107
hsa-mir-215-5p	BRWD1	hsa-mir-215-5p	DNAJB4	hsa-mir-20a-5p	GNAS	hsa-mir-193b-3p	LYPLA1	hsa-mir-20b-5p	PDE4C	hsa-mir-17-5p	RPS27A	hsa-mir-10a-5p	TIMM50	hsa-mir-20b-5p	ZNF107
hsa-mir-222-3p	BRWD1	hsa-mir-20b-5p	DNAJB4	hsa-mir-20b-5p	GNAS	hsa-mir-21-5p	LYRM7	hsa-mir-17-5p	PDGFB	hsa-mir-20a-5p	RPS27A	hsa-mir-222-3p	TIMM50	hsa-mir-23a-3p	ZNF117
hsa-mir-17-5p	BSCL2	hsa-mir-17-5p	DNAJB6	hsa-mir-320b	GNAS	hsa-mir-215-5p	LYRM7	hsa-mir-20a-5p	PDGFB	hsa-mir-106a-5p	RPS27A	hsa-mir-193b-3p	TIMM50	hsa-mir-1224-5p	ZNF117
hsa-mir-20a-5p	BSCL2	hsa-mir-20a-5p	DNAJB6	hsa-mir-103a-3p	GNAT1	hsa-mir-17-5p	LYSMD3	hsa-mir-106a-5p	PDGFB	hsa-mir-20b-5p	RPS27A	hsa-mir-20a-5p	TIMP2	hsa-mir-17-5p	ZNF12
hsa-mir-106a-5p	BSCL2	hsa-mir-106a-5p	DNAJB6	hsa-mir-107	GNAT1	hsa-mir-20a-5p	LYSMD3	hsa-mir-20b-5p	PDGFB	hsa-mir-22-3p	RPS4X	hsa-mir-106a-5p	TIMP2	hsa-mir-20a-5p	ZNF12
hsa-mir-20b-5p	BSCL2	hsa-mir-20b-5p	DNAJB6	hsa-mir-17-5p	GNB1	hsa-mir-20b-5p	LYSMD3	hsa-mir-17-5p	PDHB	hsa-mir-23a-3p	RPS4X	hsa-mir-17-5p	TIMP3	hsa-mir-106a-5p	ZNF12
hsa-mir-17-5p	BTBD7	hsa-mir-17-5p	DNAJB9	hsa-mir-103a-3p	GNB1	hsa-mir-17-5p	LZIC	hsa-mir-20a-5p	PDHB	hsa-mir-193b-3p	RPS6KA1	hsa-mir-21-5p	TIMP3	hsa-mir-20b-5p	ZNF12
hsa-mir-20a-5p	BTBD7	hsa-mir-20a-5p	DNAJB9	hsa-mir-106a-5p	GNB1	hsa-mir-20a-5p	LZIC	hsa-mir-106a-5p	PDHB	hsa-mir-320b	RPS6KA1	hsa-mir-103a-3p	TIMP3	hsa-mir-17-5p	ZNF174
hsa-mir-21-5p	BTBD7	hsa-mir-106a-5p	DNAJB9	hsa-mir-21-5p	GNB4	hsa-mir-106a-5p	LZIC	hsa-mir-20b-5p	PDHB	hsa-mir-17-5p	RPS6KA5	hsa-mir-222-3p	TIMP3	hsa-mir-20a-5p	ZNF174
hsa-mir-20b-5p	BTBD7	hsa-mir-215-5p	DNAJB9	hsa-mir-29c-3p	GNB4	hsa-mir-20b-5p	LZIC	hsa-mir-29c-3p	PDHX	hsa-mir-20a-5p	RPS6KA5	hsa-mir-17-5p	TJP1	hsa-mir-106a-5p	ZNF174
hsa-mir-17-5p	BTF3L4	hsa-mir-20b-5p	DNAJB9	hsa-mir-17-5p	GNB5	hsa-mir-17-5p	M6PR	hsa-mir-193b-3p	PDHX	hsa-mir-106a-5p	RPS6KA5	hsa-mir-103a-3p	TJP1	hsa-mir-20b-5p	ZNF174
hsa-mir-20a-5p	BTF3L4	hsa-mir-193b-3p	DNAJB9	hsa-mir-20a-5p	GNB5	hsa-mir-20a-5p	M6PR	hsa-mir-22-3p	PDIK1L	hsa-mir-20b-5p	RPS6KA5	hsa-mir-107	TJP1	hsa-mir-17-5p	ZNF180
hsa-mir-106a-5p	BTF3L4	hsa-mir-17-5p	DNAJC10	hsa-mir-106a-5p	GNB5	hsa-mir-106a-5p	M6PR	hsa-mir-222-3p	PDIK1L	hsa-mir-103a-3p	RPS6KB1	hsa-mir-215-5p	TJP2	hsa-mir-20a-5p	ZNF180
hsa-mir-20b-5p	BTF3L4	hsa-mir-20a-5p	DNAJC10	hsa-mir-20b-5p	GNB5	hsa-mir-20b-5p	M6PR	hsa-mir-17-5p	PDPK1	hsa-mir-107	RPS6KB1	hsa-mir-193b-3p	TJP2	hsa-mir-106a-5p	ZNF180
hsa-mir-17-5p	BTG2	hsa-mir-103a-3p	DNAJC10	hsa-mir-103a-3p	GNG12	hsa-mir-215-5p	MACF1	hsa-mir-20a-5p	PDPK1	hsa-mir-215-5p	RPS6KB1	hsa-mir-103a-3p	TK1	hsa-mir-20b-5p	ZNF180
hsa-mir-20a-5p	BTG2	hsa-mir-106a-5p	DNAJC10	hsa-mir-107	GNG12	hsa-mir-222-3p	MACF1	hsa-mir-106a-5p	PDPK1	hsa-mir-17-5p	RPSA	hsa-mir-107	TK1	hsa-mir-17-5p	ZNF202
hsa-mir-21-5p	BTG2	hsa-mir-107	DNAJC10	hsa-mir-17-5p	GNPTAB	hsa-mir-28-5p	MAD2L1	hsa-mir-10a-5p	PDPK1	hsa-mir-22-3p	RPSA	hsa-mir-193b-3p	TK1	hsa-mir-20a-5p	ZNF202
hsa-mir-106a-5p	BTG2	hsa-mir-20b-5p	DNAJC10	hsa-mir-20a-5p	GNPTAB	hsa-mir-215-5p	MAD2L1	hsa-mir-20b-5p	PDPK1	hsa-mir-107	RPSA	hsa-mir-10a-5p	TLE3	hsa-mir-106a-5p	ZNF202
hsa-mir-29c-3p	BTG2	hsa-mir-17-5p	DNAJC27	hsa-mir-106a-5p	GNPTAB	hsa-mir-17-5p	MAK16	hsa-mir-17-5p	PDRG1	hsa-mir-23a-3p	RPSAP58	hsa-mir-222-3p	TLE3	hsa-mir-20b-5p	ZNF202
hsa-mir-34b-5p	BTG2	hsa-mir-20a-5p	DNAJC27	hsa-mir-20b-5p	GNPTAB	hsa-mir-20a-5p	MAK16	hsa-mir-20a-5p	PDRG1	hsa-mir-103a-3p	RPSAP58	hsa-mir-103a-3p	TLE4	hsa-mir-21-5p	ZNF217
hsa-mir-20b-5p	BTG2	hsa-mir-20b-5p	DNAJC27	hsa-mir-17-5p	GNS	hsa-mir-222-3p	MAK16	hsa-mir-106a-5p	PDRG1	hsa-mir-107	RPSAP58	hsa-mir-193b-3p	TLE4	hsa-mir-22-3p	ZNF217
hsa-mir-17-5p	BTG3	hsa-mir-17-5p	DNAJC28	hsa-mir-20a-5p	GNS	hsa-mir-20b-5p	MAK16	hsa-mir-20b-5p	PDRG1	hsa-mir-28-5p	RRAGC	hsa-mir-28-5p	TLK1	hsa-mir-17-5p	ZNF264
hsa-mir-20a-5p	BTG3	hsa-mir-20a-5p	DNAJC28	hsa-mir-103a-3p	GNS	hsa-mir-320b	MAK16	hsa-mir-222-3p	PDXDC1	hsa-mir-103a-3p	RRAGC	hsa-mir-103a-3p	TLK1	hsa-mir-20a-5p	ZNF264

Datos complementarios

hsa-mir-106a-5p	BTG3	hsa-mir-106a-5p	DNAJC28	3p hsa-mir-106a-5p	GNS	hsa-mir-21-5p	MALT1	hsa-mir-193b-3p	PDXDC1	hsa-mir-107	RRAGC	hsa-mir-222-3p	TLN1	hsa-mir-106a-5p	ZNF264
hsa-mir-20b-5p	BTG3	hsa-mir-20b-5p	DNAJC28	hsa-mir-107	GNS	hsa-mir-34b-5p	MALT1	hsa-mir-17-5p	PDZD11	hsa-mir-17-5p	RRAGD	hsa-mir-193b-3p	TLN1	hsa-mir-34b-5p	ZNF264
hsa-mir-23a-3p	BTLA	hsa-mir-103a-3p	DNAJC9	hsa-mir-103a-3p	GNS	hsa-mir-17-5p	MAN2B2	hsa-mir-20a-5p	PDZD11	hsa-mir-20a-5p	RRAGD	hsa-mir-20b-5p	TLR7	hsa-mir-20a-5p	ZNF264
hsa-mir-103a-3p	BTLA	hsa-mir-193b-3p	DNAJC9	hsa-mir-17-5p	GOLGA1	hsa-mir-20a-5p	MAN2B2	hsa-mir-20b-5p	PDZD11	hsa-mir-106a-5p	RRAGD	hsa-mir-20a-5p	TLR7	hsa-mir-23a-3p	ZNF267
hsa-mir-107	BTLA	hsa-mir-17-5p	DNAL1	hsa-mir-20a-5p	GOLGA1	hsa-mir-106a-5p	MAN2B2	hsa-mir-103a-3p	PDZD8	hsa-mir-20b-5p	RRAGD	hsa-mir-106a-5p	TLR7	hsa-mir-215-5p	ZNF267
hsa-mir-17-5p	BTN3A1	hsa-mir-20a-5p	DNAL1	hsa-mir-20b-5p	GOLGA1	hsa-mir-20b-5p	MAN2B2	hsa-mir-107	PDZD8	hsa-mir-17-5p	RRAS2	hsa-mir-20b-5p	TLR7	hsa-mir-320b	ZNF267
hsa-mir-20a-5p	BTN3A1	hsa-mir-106a-5p	DNAL1	hsa-mir-17-5p	GOLGA2	hsa-mir-17-5p	MANEAL	hsa-mir-17-5p	PEA15	hsa-mir-20a-5p	RRAS2	hsa-mir-103a-3p	TM4SF1	hsa-mir-23a-3p	ZNF273
hsa-mir-20b-5p	BTN3A1	hsa-mir-20b-5p	DNAL1	hsa-mir-20a-5p	GOLGA2	hsa-mir-20a-5p	MANEAL	hsa-mir-20a-5p	PEA15	hsa-mir-106a-5p	RRAS2	hsa-mir-107	TM4SF1	hsa-mir-103a-3p	ZNF273
hsa-mir-17-5p	BTN3A2	hsa-mir-17-5p	DNM1L	hsa-mir-106a-5p	GOLGA2	hsa-mir-106a-5p	MANEAL	hsa-mir-103a-3p	PEA15	hsa-mir-20b-5p	RRAS2	hsa-mir-17-5p	TM4SF5	hsa-mir-107	ZNF273
hsa-mir-20a-5p	BTN3A2	hsa-mir-20a-5p	DNM1L	hsa-mir-20b-5p	GOLGA2	hsa-mir-20b-5p	MANEAL	hsa-mir-106a-5p	PEA15	hsa-mir-17-5p	RRM2	hsa-mir-20a-5p	TM4SF5	hsa-mir-215-5p	ZNF273
hsa-mir-20b-5p	BTN3A2	hsa-mir-21-5p	DNM1L	hsa-mir-103a-3p	GOLGA8B	hsa-mir-23a-3p	MAP1B	hsa-mir-107	PEA15	hsa-mir-20a-5p	RRM2	hsa-mir-106a-5p	TM4SF5	hsa-mir-23a-3p	ZNF275
hsa-mir-17-5p	BTN3A3	hsa-mir-20b-5p	DNM1L	hsa-mir-107	GOLGA8B	hsa-mir-222-3p	MAP1B	hsa-mir-20b-5p	PEA15	hsa-mir-106a-5p	RRM2	hsa-mir-20b-5p	TM4SF5	hsa-mir-222-3p	ZNF275
hsa-mir-20a-5p	BTN3A3	hsa-mir-17-5p	DNMT1	hsa-mir-17-5p	GPAM	hsa-mir-151a-3p	MAP1B	hsa-mir-17-5p	PEAK1	hsa-mir-20b-5p	RRM2	hsa-mir-103a-3p	TM7SF3	hsa-mir-1224-5p	ZNF275
hsa-mir-21-5p	BTN3A3	hsa-mir-20a-5p	DNMT1	hsa-mir-20a-5p	GPAM	hsa-mir-20a-5p	MAP2K3	hsa-mir-20a-5p	PEAK1	hsa-mir-193b-3p	RRM2	hsa-mir-107	TM7SF3	hsa-mir-320b	ZNF275
hsa-mir-22-3p	BTN3A3	hsa-mir-193b-3p	DNMT1	hsa-mir-21-5p	GPAM	hsa-mir-21-5p	MAP2K3	hsa-mir-34b-5p	PEAK1	hsa-mir-17-5p	RRN3	hsa-mir-21-5p	TM9SF3	hsa-mir-17-5p	ZNF280B
hsa-mir-20b-5p	BTN3A3	hsa-mir-29c-3p	DNMT3A	hsa-mir-20b-5p	GPAM	hsa-mir-20b-5p	MAP2K3	hsa-mir-20a-5p	PEAK1	hsa-mir-20a-5p	RRN3	hsa-mir-193b-3p	TM9SF3	hsa-mir-20a-5p	ZNF280B
hsa-mir-10a-5p	BTRC	hsa-mir-193b-3p	DNMT3A	hsa-mir-20a-5p	GPATCH11	hsa-mir-21-5p	MAP3K1	hsa-mir-17-5p	PEL1	hsa-mir-106a-5p	RRN3	hsa-mir-17-5p	TMBIM6	hsa-mir-10a-5p	ZNF280B
hsa-mir-34b-5p	BTRC	hsa-mir-17-5p	DNTTIP2	hsa-mir-193b-3p	GPATCH11	hsa-mir-193b-3p	MAP3K1	hsa-mir-21-5p	PEL1	hsa-mir-20b-5p	RRN3	hsa-mir-20a-5p	TMBIM6	hsa-mir-20b-5p	ZNF280B
hsa-mir-193b-3p	BTRC	hsa-mir-20a-5p	DNTTIP2	hsa-mir-1246	GPATCH11	hsa-mir-17-5p	MAP3K12	hsa-mir-106a-5p	PEL1	hsa-mir-1224-5p	RRP8	hsa-mir-20b-5p	TMBIM6	hsa-mir-17-5p	ZNF280C
hsa-mir-22-3p	BUB1B	hsa-mir-106a-5p	DNTTIP2	hsa-mir-103a-3p	GPCPD1	hsa-mir-20a-5p	MAP3K12	hsa-mir-17-5p	PER1	hsa-mir-1246	RRP8	hsa-mir-103a-3p	TMCC1	hsa-mir-20a-5p	ZNF280C
hsa-mir-215-5p	BUB1B	hsa-mir-20b-5p	DNTTIP2	hsa-mir-107	GPCPD1	hsa-mir-17-5p	MAP3K14	hsa-mir-103a-3p	PER1	hsa-mir-103a-3p	RS1	hsa-mir-222-3p	TMCC1	hsa-mir-20b-5p	ZNF280C
hsa-mir-193b-3p	BUB1B	hsa-mir-103a-3p	DOCK11	hsa-mir-10a-5p	GPCPD1	hsa-mir-20a-5p	MAP3K14	hsa-mir-107	PER1	hsa-mir-107	RS1	hsa-mir-17-5p	TMED10	hsa-mir-103a-3p	ZNF284
hsa-mir-17-5p	BZW1	hsa-mir-107	DOCK11	hsa-mir-21-5p	GPD1L	hsa-mir-20b-5p	MAP3K14	hsa-mir-29c-3p	PER1	hsa-mir-21-5p	RSF1	hsa-mir-215-5p	TMED10	hsa-mir-107	ZNF284
hsa-mir-20a-5p	BZW1	hsa-mir-21-5p	DOCK4	hsa-mir-210-3p	GPD1L	hsa-mir-17-5p	MAP3K2	hsa-mir-210-3p	PFDN2	hsa-mir-193b-3p	RSF1	hsa-mir-22-3p	TMED4	hsa-mir-34b-5p	ZNF317
hsa-mir-106a-5p	BZW1	hsa-mir-23a-3p	DOCK4	hsa-mir-17-5p	GPI	hsa-mir-20a-5p	MAP3K2	hsa-mir-193b-3p	PFDN2	hsa-mir-103a-3p	RSL1D1	hsa-mir-28-5p	TMED4	hsa-mir-193b-3p	ZNF317
hsa-mir-20b-5p	BZW1	hsa-mir-21-5p	DOCK5	hsa-mir-193b-3p	GPI	hsa-mir-21-5p	MAP3K2	hsa-mir-17-5p	PFKFB2	hsa-mir-107	RSL1D1	hsa-mir-10a-5p	TMED4	hsa-mir-1224-5p	ZNF317
hsa-mir-17-5p	C11orf54	hsa-mir-222-3p	DOCK5	hsa-mir-17-5p	GPR137B	hsa-mir-106a-5p	MAP3K2	hsa-mir-20a-5p	PFKFB2	hsa-mir-193b-3p	RSL1D1	hsa-mir-23a-3p	TMED7	hsa-mir-17-5p	ZNF347
hsa-mir-20a-5p	C11orf54	hsa-mir-21-5p	DOCK7	hsa-mir-20a-5p	GPR137B	hsa-mir-20b-5p	MAP3K2	hsa-mir-21-5p	PFKFB2	hsa-mir-17-5p	RSRP1	hsa-mir-222-3p	TMED7	hsa-mir-20a-5p	ZNF347
hsa-mir-106a-5p	C11orf54	hsa-mir-210-3p	DOCK7	hsa-mir-106a-5p	GPR137B	hsa-mir-17-5p	MAP3K3	hsa-mir-106a-5p	PFKFB2	hsa-mir-20a-5p	RSRP1	hsa-mir-17-5p	TMEM100	hsa-mir-106a-5p	ZNF347
hsa-mir-20b-5p	C11orf54	hsa-mir-17-5p	DPP9	hsa-mir-20b-5p	GPR137B	hsa-mir-20a-5p	MAP3K3	hsa-mir-20b-5p	PFKFB2	hsa-mir-20b-5p	RSRP1	hsa-mir-20a-5p	TMEM100	hsa-mir-20b-5p	ZNF347
hsa-mir-17-5p	C12orf65	hsa-mir-20a-5p	DPP9	hsa-mir-17-5p	GPR155	hsa-mir-20b-5p	MAP3K3	hsa-mir-17-5p	PFKP	hsa-mir-17-5p	RTCA	hsa-mir-103a-3p	TMEM100	hsa-mir-17-5p	ZNF355
hsa-mir-20a-5p	C12orf65	hsa-mir-106a-5p	DPP9	hsa-mir-20a-5p	GPR155	hsa-mir-193b-3p	MAP3K3	hsa-mir-20a-5p	PFKP	hsa-mir-106a-5p	RTCA	hsa-mir-106a-5p	TMEM100	hsa-mir-20a-5p	ZNF355
hsa-mir-106a-5p	C12orf65	hsa-mir-20b-5p	DPP9	hsa-mir-106a-5p	GPR155	hsa-mir-103a-3p	MAP3K7	hsa-mir-106a-5p	PFKP	hsa-mir-193b-3p	RTKN	hsa-mir-20b-5p	TMEM100	hsa-mir-21-5p	ZNF355
hsa-mir-215-5p	C12orf65	hsa-mir-17-5p	DPYSL2	hsa-mir-20b-5p	GPR155	hsa-mir-107	MAP3K7	hsa-mir-20b-5p	PFKP	hsa-mir-320b	RTKN	hsa-mir-17-5p	TMEM123	hsa-mir-106a-5p	ZNF355
hsa-mir-222-3p	C12orf65	hsa-mir-20a-5p	DPYSL2	hsa-mir-17-5p	GPR157	hsa-mir-10a-5p	MAP3K7	hsa-mir-193b-3p	PFKP	hsa-mir-10a-5p	RTKN2	hsa-mir-20a-5p	TMEM123	hsa-mir-20b-5p	ZNF355
hsa-mir-20b-5p	C12orf65	hsa-mir-106a-5p	DPYSL2	hsa-mir-20a-5p	GPR157	hsa-mir-34b-5p	MAP3K7	hsa-mir-222-3p	PFN1	hsa-mir-215-5p	RTKN2	hsa-mir-215-5p	TMEM123	hsa-mir-17-5p	ZNF354B
hsa-mir-10a-5p	C12orf76	hsa-mir-10a-5p	DPYSL2	hsa-mir-106a-5p	GPR157	hsa-mir-103a-3p	MAP4	hsa-mir-193b-3p	PFN1	hsa-mir-193b-3p	RTKN2	hsa-mir-17-5p	TMEM127	hsa-mir-20a-5p	ZNF354B
hsa-mir-29c-3p	C12orf76	hsa-mir-20b-5p	DPYSL2	hsa-mir-20b-5p	GPR157	hsa-mir-34b-5p	MAP4	hsa-mir-320b	PFN1	hsa-mir-17-5p	RTN2	hsa-mir-20a-5p	TMEM127	hsa-mir-106a-5p	ZNF354B
hsa-mir-17-5p	C14orf119	hsa-mir-17-5p	DRAXIN	hsa-mir-103a-3p	GPR180	hsa-mir-17-5p	MAP7	hsa-mir-17-5p	PGAM1	hsa-mir-20a-5p	RTN2	hsa-mir-106a-5p	TMEM127	hsa-mir-20b-5p	ZNF354B
hsa-mir-20a-5p	C14orf119	hsa-mir-20a-5p	DRAXIN	hsa-mir-215-5p	GPR180	hsa-mir-20a-5p	MAP7	hsa-mir-193b-3p	PGAM1	hsa-mir-106a-5p	RTN2	hsa-mir-10a-5p	TMEM127	hsa-mir-17-5p	ZNF385A
hsa-mir-106a-5p	C14orf119	hsa-mir-28-5p	DRAXIN	hsa-mir-17-5p	GPR183	hsa-mir-106a-5p	MAP7	hsa-mir-17-5p	PGM2L1	hsa-mir-20b-5p	RTN2	hsa-mir-20b-5p	TMEM127	hsa-mir-20a-5p	ZNF385A
hsa-mir-20b-5p	C14orf119	hsa-mir-106a-5p	DRAXIN	hsa-mir-20a-5p	GPR183	hsa-mir-20b-5p	MAP7	hsa-mir-20a-5p	PGM2L1	hsa-mir-17-5p	RTN3	hsa-mir-17-5p	TMEM131L	hsa-mir-106a-5p	ZNF385A
hsa-mir-17-5p	C14orf28	hsa-mir-20b-5p	DRAXIN	hsa-mir-106a-5p	GPR183	hsa-mir-17-5p	MAPK1	hsa-mir-20b-5p	PGM2L1	hsa-mir-20b-5p	RTN3	hsa-mir-20a-5p	TMEM131L	hsa-mir-20b-5p	ZNF385A

Datos complementarios

hsa-mir-20a-5p	C14orf28	hsa-mir-215-5p	DSN1	5p	hsa-mir-20b-5p	GPR183	hsa-mir-20a-5p	MAPK1	hsa-mir-215-5p	PGM3	hsa-mir-17-5p	RUFY2	hsa-mir-106a-5p	TMEM131L	hsa-mir-10a-5p	ZNF394
hsa-mir-20b-5p	C14orf28	hsa-mir-193b-3p	DSN1	hsa-mir-103a-3p	GPRC5A	hsa-mir-28-5p	MAPK1	hsa-mir-193b-3p	PGM3	hsa-mir-20a-5p	RUFY2	hsa-mir-20b-5p	TMEM131L	hsa-mir-320b	ZNF394	
hsa-mir-17-5p	C15orf40	hsa-mir-17-5p	DSPP	hsa-mir-107	GPRC5A	hsa-mir-106a-5p	MAPK1	hsa-mir-21-5p	PGRMC2	hsa-mir-106a-5p	RUFY2	hsa-mir-17-5p	TMEM133	hsa-mir-17-5p	ZNF417	
hsa-mir-20a-5p	C15orf40	hsa-mir-20a-5p	DSPP	hsa-mir-17-5p	GPRIN3	hsa-mir-20b-5p	MAPK1	hsa-mir-1224-5p	PGRMC2	hsa-mir-20b-5p	RUFY2	hsa-mir-20a-5p	TMEM133	hsa-mir-20a-5p	ZNF417	
hsa-mir-22-3p	C15orf40	hsa-mir-106a-5p	DSPP	hsa-mir-20a-5p	GPRIN3	hsa-mir-17-5p	MAPK14	hsa-mir-21-5p	PHACTR2	hsa-mir-21-5p	RUFY3	hsa-mir-106a-5p	TMEM133	hsa-mir-106a-5p	ZNF417	
hsa-mir-106a-5p	C15orf40	hsa-mir-20b-5p	DSPP	hsa-mir-106a-5p	GPRIN3	hsa-mir-106a-5p	MAPK14	hsa-mir-29c-3p	PHACTR2	hsa-mir-215-5p	RUFY3	hsa-mir-20b-5p	TMEM133	hsa-mir-20b-5p	ZNF417	
hsa-mir-20b-5p	C15orf40	hsa-mir-103a-3p	DST	hsa-mir-20b-5p	GPRIN3	hsa-mir-193b-3p	MAPK11P1L	hsa-mir-22-3p	PHACTR4	hsa-mir-17-5p	RUNDC1	hsa-mir-17-5p	TMEM134	hsa-mir-17-5p	ZNF426	
hsa-mir-17-5p	C15orf41	hsa-mir-107	DST	hsa-mir-17-5p	GRAMD1A	hsa-mir-320b	MAPK11P1L	hsa-mir-222-3p	PHACTR4	hsa-mir-20a-5p	RUNDC1	hsa-mir-20a-5p	TMEM134	hsa-mir-20a-5p	ZNF426	
hsa-mir-20a-5p	C15orf41	hsa-mir-215-5p	DST	hsa-mir-20a-5p	GRAMD1A	hsa-mir-10a-5p	MAPK8	hsa-mir-10a-5p	PHAX	hsa-mir-20b-5p	RUNDC1	hsa-mir-106a-5p	TMEM134	hsa-mir-23a-3p	ZNF426	
hsa-mir-106a-5p	C15orf41	hsa-mir-17-5p	DSTYK	hsa-mir-20b-5p	GRAMD1A	hsa-mir-193b-3p	MAPK8	hsa-mir-222-3p	PHAX	hsa-mir-17-5p	RUNX1	hsa-mir-20b-5p	TMEM134	hsa-mir-106a-5p	ZNF426	
hsa-mir-20b-5p	C15orf41	hsa-mir-20a-5p	DSTYK	hsa-mir-17-5p	GRK3	hsa-mir-17-5p	MAPK9	hsa-mir-10a-5p	PHB2	hsa-mir-20a-5p	RUNX1	hsa-mir-17-5p	TMEM138	hsa-mir-20b-5p	ZNF426	
hsa-mir-21-5p	C15orf52	hsa-mir-106a-5p	DSTYK	hsa-mir-20a-5p	GRK3	hsa-mir-20a-5p	MAPK9	hsa-mir-193b-3p	PHB2	hsa-mir-106a-5p	RUNX1	hsa-mir-20a-5p	TMEM138	hsa-mir-1224-5p	ZNF426	
hsa-mir-29c-3p	C15orf52	hsa-mir-20b-5p	DSTYK	hsa-mir-106a-5p	GRK3	hsa-mir-106a-5p	MAPK9	hsa-mir-215-5p	PHF12	hsa-mir-215-5p	RUNX1	hsa-mir-20b-5p	TMEM138	hsa-mir-17-5p	ZNF446	
hsa-mir-17-5p	C16orf52	hsa-mir-103a-3p	DUSP14	hsa-mir-20b-5p	GRK3	hsa-mir-215-5p	MAPK9	hsa-mir-320b	PHF12	hsa-mir-103a-3p	RUNX1T1	hsa-mir-215-5p	TMEM164	hsa-mir-20a-5p	ZNF446	
hsa-mir-20a-5p	C16orf52	hsa-mir-107	DUSP14	hsa-mir-17-5p	GRK7	hsa-mir-20b-5p	MAPK9	hsa-mir-103a-3p	PHF19	hsa-mir-107	RUNX1T1	hsa-mir-193b-3p	TMEM164	hsa-mir-106a-5p	ZNF446	
hsa-mir-106a-5p	C16orf52	hsa-mir-17-5p	DUSP18	hsa-mir-20a-5p	GRK7	hsa-mir-17-5p	MAPKAPK5	hsa-mir-193b-3p	PHF19	hsa-mir-210-3p	RUNX1T1	hsa-mir-17-5p	TMEM167A	hsa-mir-20b-5p	ZNF446	
hsa-mir-20b-5p	C16orf52	hsa-mir-20a-5p	DUSP18	hsa-mir-106a-5p	GRK7	hsa-mir-20a-5p	MAPKAPK5	hsa-mir-21-5p	PHF20	hsa-mir-103a-3p	RUNX2	hsa-mir-20a-5p	TMEM167A	hsa-mir-103a-3p	ZNF449	
hsa-mir-103a-3p	C16orf58	hsa-mir-215-5p	DUSP18	hsa-mir-20b-5p	GRK7	hsa-mir-106a-5p	MAPKAPK5	hsa-mir-10a-5p	PHF20	hsa-mir-222-3p	RUNX2	hsa-mir-28-5p	TMEM167A	hsa-mir-107	ZNF449	
hsa-mir-107	C16orf58	hsa-mir-20b-5p	DUSP18	hsa-mir-17-5p	GRPEL2	hsa-mir-10a-5p	MAPKAPK5	hsa-mir-17-5p	PHF6	hsa-mir-17-5p	RUNX3	hsa-mir-34b-5p	TMEM167A	hsa-mir-215-5p	ZNF449	
hsa-mir-193b-3p	C16orf58	hsa-mir-17-5p	DUSP2	hsa-mir-20a-5p	GRPEL2	hsa-mir-20b-5p	MAPKAPK5	hsa-mir-20a-5p	PHF6	hsa-mir-20a-5p	RUNX3	hsa-mir-20b-5p	TMEM167A	hsa-mir-215-5p	ZNF45	
hsa-mir-17-5p	C16orf70	hsa-mir-20a-5p	DUSP2	hsa-mir-21-5p	GRPEL2	hsa-mir-17-5p	MAPRE3	hsa-mir-215-5p	PHF6	hsa-mir-106a-5p	RUNX3	hsa-mir-21-5p	TMEM170A	hsa-mir-29c-3p	ZNF45	
hsa-mir-20a-5p	C16orf70	hsa-mir-106a-5p	DUSP2	hsa-mir-20b-5p	GRPEL2	hsa-mir-20a-5p	MAPRE3	hsa-mir-20b-5p	PHF6	hsa-mir-20b-5p	RUNX3	hsa-mir-23a-3p	TMEM170A	hsa-mir-34b-5p	ZNF451	
hsa-mir-106a-5p	C16orf70	hsa-mir-29c-3p	DUSP2	hsa-mir-103a-3p	GSG1	hsa-mir-106a-5p	MAPRE3	hsa-mir-20a-5p	PHF8	hsa-mir-17-5p	SACS	hsa-mir-103a-3p	TMEM170A	hsa-mir-320b	ZNF451	
hsa-mir-20b-5p	C16orf70	hsa-mir-20b-5p	DUSP2	hsa-mir-107	GSG1	hsa-mir-20b-5p	MAPRE3	hsa-mir-193b-3p	PHF8	hsa-mir-20a-5p	SACS	hsa-mir-107	TMEM170A	hsa-mir-17-5p	ZNF454	
hsa-mir-103a-3p	C16orf72	hsa-mir-103a-3p	DVL1	hsa-mir-10a-5p	GSS	hsa-mir-17-5p	MARCH4	hsa-mir-103a-3p	PHKA1	hsa-mir-20b-5p	SACS	hsa-mir-10a-5p	TMEM170A	hsa-mir-20a-5p	ZNF454	
hsa-mir-107	C16orf72	hsa-mir-10a-5p	DVL1	hsa-mir-193b-3p	GSS	hsa-mir-106a-5p	MARCH4	hsa-mir-107	PHKA1	hsa-mir-103a-3p	SALL1	hsa-mir-17-5p	TMEM196	hsa-mir-106a-5p	ZNF454	
hsa-mir-1224-5p	C16orf72	hsa-mir-17-5p	DYNC1LI2	hsa-mir-210-3p	GTDC1	hsa-mir-17-5p	MARCH6	hsa-mir-17-5p	PHLPP2	hsa-mir-107	SALL1	hsa-mir-20a-5p	TMEM196	hsa-mir-20b-5p	ZNF454	
hsa-mir-17-5p	C17orf75	hsa-mir-20a-5p	DYNC1LI2	hsa-mir-29c-3p	GTDC1	hsa-mir-20a-5p	MARCH6	hsa-mir-20a-5p	PHLPP2	hsa-mir-17-5p	SALL3	hsa-mir-106a-5p	TMEM196	hsa-mir-21-5p	ZNF460	
hsa-mir-20a-5p	C17orf75	hsa-mir-21-5p	DYNC1LI2	hsa-mir-17-5p	GTF2H2C	hsa-mir-106a-5p	MARCH6	hsa-mir-20b-5p	PHLPP2	hsa-mir-20b-5p	SALL3	hsa-mir-20b-5p	TMEM196	hsa-mir-22-3p	ZNF460	
hsa-mir-106a-5p	C17orf75	hsa-mir-106a-5p	DYNC1LI2	hsa-mir-20a-5p	GTF2H2C	hsa-mir-20b-5p	MARCH6	hsa-mir-222-3p	PHRF1	hsa-mir-106a-5p	SALL3	hsa-mir-21-5p	TMEM2	hsa-mir-10a-5p	ZNF460	
hsa-mir-20b-5p	C17orf75	hsa-mir-20b-5p	DYNC1LI2	hsa-mir-106a-5p	GTF2H2C	hsa-mir-10a-5p	MARS	hsa-mir-193b-3p	PHRF1	hsa-mir-20b-5p	SALL3	hsa-mir-215-5p	TMEM2	hsa-mir-222-3p	ZNF460	
hsa-mir-17-5p	C18orf32	hsa-mir-215-5p	DYRK1A	hsa-mir-20b-5p	GTF2H2C	hsa-mir-222-3p	MARS	hsa-mir-21-5p	PHTF1	hsa-mir-17-5p	SAMD12	hsa-mir-222-3p	TMEM2	hsa-mir-10a-5p	ZNF502	
hsa-mir-20a-5p	C18orf32	hsa-mir-1246	DYRK1A	hsa-mir-17-5p	GTF2H3	hsa-mir-193b-3p	MARS	hsa-mir-215-5p	PHTF1	hsa-mir-20a-5p	SAMD12	hsa-mir-17-5p	TMEM200C	hsa-mir-1246	ZNF502	
hsa-mir-106a-5p	C18orf32	hsa-mir-17-5p	DYRK2	hsa-mir-20a-5p	GTF2H3	hsa-mir-17-5p	MASTL	hsa-mir-17-5p	PHTF2	hsa-mir-106a-5p	SAMD12	hsa-mir-20a-5p	TMEM200C	hsa-mir-17-5p	ZNF507	
hsa-mir-34b-5p	C18orf32	hsa-mir-20a-5p	DYRK2	hsa-mir-106a-5p	GTF2H3	hsa-mir-20a-5p	MASTL	hsa-mir-20a-5p	PHTF2	hsa-mir-20b-5p	SAMD12	hsa-mir-106a-5p	TMEM200C	hsa-mir-1224-5p	ZNF507	
hsa-mir-20b-5p	C18orf32	hsa-mir-20b-5p	DYRK2	hsa-mir-103a-3p	GTF2H3	hsa-mir-106a-5p	MASTL	hsa-mir-106a-5p	PHTF2	hsa-mir-17-5p	SAMD8	hsa-mir-20b-5p	TMEM200C	hsa-mir-320b	ZNF507	
hsa-mir-215-5p	C1orf112	hsa-mir-106a-5p	DYRK2	hsa-mir-17-5p	GTF2IRD2	hsa-mir-20b-5p	MASTL	hsa-mir-215-5p	PHTF2	hsa-mir-20a-5p	SAMD8	hsa-mir-17-5p	TMEM242	hsa-mir-17-5p	ZNF514	
hsa-mir-193b-3p	C1orf112	hsa-mir-107	DYRK2	hsa-mir-20a-5p	GTF2IRD2	hsa-mir-222-3p	MAT2A	hsa-mir-20b-5p	PHTF2	hsa-mir-106a-5p	SAMD8	hsa-mir-20a-5p	TMEM242	hsa-mir-20a-5p	ZNF514	
hsa-mir-17-5p	C1orf50	hsa-mir-210-3p	DYRK2	hsa-mir-106a-5p	GTF2IRD2	hsa-mir-193b-3p	MAT2A	hsa-mir-21-5p	PIAS3	hsa-mir-20b-5p	SAMD8	hsa-mir-106a-5p	TMEM242	hsa-mir-106a-5p	ZNF514	
hsa-mir-20a-5p	C1orf50	hsa-mir-20b-5p	DYRK2	hsa-mir-20b-5p	GTF2IRD2	hsa-mir-17-5p	MAVS	hsa-mir-10a-5p	PIAS3	hsa-mir-17-5p	SAMD9L	hsa-mir-20b-5p	TMEM242	hsa-mir-20b-5p	ZNF514	
hsa-mir-106a-5p	C1orf50	hsa-mir-193b-3p	DYRK2	hsa-mir-17-5p	GTF2IRD2B	hsa-mir-20a-5p	MAVS	hsa-mir-23a-3p	PIGM	hsa-mir-20a-5p	SAMD9L	hsa-mir-17-5p	TMEM245	hsa-mir-17-5p	ZNF532	
hsa-mir-20b-5p	C1orf50	hsa-mir-222-3p	DYRK3	hsa-mir-20a-5p	GTF2IRD2B	hsa-mir-106a-5p	MAVS	hsa-mir-215-5p	PIGM	hsa-mir-20b-5p	SAMD9L	hsa-mir-20a-5p	TMEM245	hsa-mir-20a-5p	ZNF532	
hsa-mir-10a-5p	C2CD2	hsa-mir-34b-5p	DYRK3	hsa-mir-106a-5p	GTF2IRD2B	hsa-mir-10a-5p	MAVS	hsa-mir-17-5p	PIGO	hsa-mir-10a-5p	SAPCD2	hsa-mir-21-5p	TMEM245	hsa-mir-21-5p	ZNF532	
hsa-mir-193b-3p	C2CD2	hsa-mir-17-5p	E2F1	hsa-mir-20b-5p	GTF2IRD2B	hsa-mir-20b-5p	MAVS	hsa-mir-20a-5p	PIGO	hsa-mir-222-3p	SAPCD2	hsa-mir-222-3p	TMEM245	hsa-mir-106a-5p	ZNF532	
hsa-mir-320b	C2CD2	hsa-mir-20a-5p	E2F1	hsa-mir-23a-3p	GTF3C4	hsa-mir-22-3p	MAX	hsa-mir-20b-5p	PIGO	hsa-mir-20a-5p	SARAF	hsa-mir-20b-5p	TMEM245	hsa-mir-20b-5p	ZNF532	

Datos complementarios

hsa-mir-17-5p	C2orf69	hsa-mir-21-5p	E2F1	hsa-mir-28-5p	GTF3C4	hsa-mir-193b-3p	MAX	hsa-mir-17-5p	PIGS	hsa-mir-215-5p	SARAF	hsa-mir-215-5p	TMEM246	hsa-mir-17-5p	ZNF578
hsa-mir-20a-5p	C2orf69	hsa-mir-106a-5p	E2F1	hsa-mir-193b-3p	GXYLT1	hsa-mir-320b	MAX	hsa-mir-29c-3p	PIGS	hsa-mir-21-5p	SCAF11	hsa-mir-34b-5p	TMEM246	hsa-mir-20a-5p	ZNF578
hsa-mir-23a-3p	C2orf69	hsa-mir-10a-5p	E2F1	hsa-mir-320b	GXYLT1	hsa-mir-222-3p	MAZ	hsa-mir-21-5p	PIGX	hsa-mir-29c-3p	SCAF11	hsa-mir-17-5p	TMEM267	hsa-mir-23a-3p	ZNF578
hsa-mir-20b-5p	C2orf69	hsa-mir-20b-5p	E2F1	hsa-mir-21-5p	GXYLT2	hsa-mir-29c-3p	MAZ	hsa-mir-215-5p	PIGX	hsa-mir-17-5p	SCAMP2	hsa-mir-20a-5p	TMEM267	hsa-mir-106a-5p	ZNF578
hsa-mir-17-5p	C3orf38	hsa-mir-193b-3p	E2F1	hsa-mir-34b-5p	GXYLT2	hsa-mir-193b-3p	MAZ	hsa-mir-21-5p	PIK3C2A	hsa-mir-20a-5p	SCAMP2	hsa-mir-20b-5p	TMEM267	hsa-mir-20b-5p	ZNF578
hsa-mir-20a-5p	C3orf38	hsa-mir-17-5p	E2F2	hsa-mir-22-3p	H3F3B	hsa-mir-17-5p	MBNL1	hsa-mir-22-3p	PIK3C2A	hsa-mir-23a-3p	SCAMP2	hsa-mir-215-5p	TMEM30A	hsa-mir-103a-3p	ZNF585B
hsa-mir-106a-5p	C3orf38	hsa-mir-20a-5p	E2F2	hsa-mir-10a-5p	H3F3B	hsa-mir-21-5p	MBNL1	hsa-mir-21-5p	PIK3R1	hsa-mir-106a-5p	SCAMP2	hsa-mir-193b-3p	TMEM30A	hsa-mir-107	ZNF585B
hsa-mir-20b-5p	C3orf38	hsa-mir-21-5p	E2F2	hsa-mir-215-5p	HACD3	hsa-mir-17-5p	MCC	hsa-mir-23a-3p	PIK3R1	hsa-mir-20b-5p	SCAMP2	hsa-mir-17-5p	TMEM38A	hsa-mir-17-5p	ZNF597
hsa-mir-10a-5p	C5	hsa-mir-22-3p	E2F2	hsa-mir-193b-3p	HACD3	hsa-mir-20a-5p	MCC	hsa-mir-103a-3p	PIK3R1	hsa-mir-17-5p	SCAMP5	hsa-mir-20a-5p	TMEM38A	hsa-mir-20a-5p	ZNF597
hsa-mir-193b-3p	C5	hsa-mir-20b-5p	E2F2	hsa-mir-215-5p	HADH	hsa-mir-106a-5p	MCC	hsa-mir-107	PIK3R1	hsa-mir-20a-5p	SCAMP5	hsa-mir-106a-5p	TMEM38A	hsa-mir-20b-5p	ZNF597
hsa-mir-222-3p	C5orf51	hsa-mir-193b-3p	E2F2	hsa-mir-151a-3p	HADH	hsa-mir-20b-5p	MCC	hsa-mir-210-3p	PIM1	hsa-mir-20b-5p	SCAMP5	hsa-mir-20b-5p	TMEM38A	hsa-mir-17-5p	ZNF598
hsa-mir-320b	C5orf51	hsa-mir-17-5p	E2F3	hsa-mir-21-5p	HAPLN1	hsa-mir-17-5p	MCL1	hsa-mir-215-5p	PIM1	hsa-mir-17-5p	SCD	hsa-mir-103a-3p	TMEM43	hsa-mir-20a-5p	ZNF598
hsa-mir-17-5p	C6orf120	hsa-mir-20a-5p	E2F3	hsa-mir-23a-3p	HAPLN1	hsa-mir-20a-5p	MCL1	hsa-mir-1246	PIM1	hsa-mir-20a-5p	SCD	hsa-mir-320b	TMEM43	hsa-mir-106a-5p	ZNF598
hsa-mir-20a-5p	C6orf120	hsa-mir-21-5p	E2F3	hsa-mir-17-5p	HAS2	hsa-mir-29c-3p	MCL1	hsa-mir-17-5p	PIP4K2A	hsa-mir-22-3p	SCD	hsa-mir-17-5p	TMEM64	hsa-mir-103a-3p	ZNF606
hsa-mir-20b-5p	C6orf120	hsa-mir-210-3p	E2F3	hsa-mir-20a-5p	HAS2	hsa-mir-151a-3p	MCL1	hsa-mir-20a-5p	PIP4K2A	hsa-mir-106a-5p	SCD	hsa-mir-20a-5p	TMEM64	hsa-mir-107	ZNF606
hsa-mir-17-5p	C7orf43	hsa-mir-20b-5p	E2F3	hsa-mir-106a-5p	HAS2	hsa-mir-20b-5p	MCL1	hsa-mir-20b-5p	PIP4K2A	hsa-mir-10a-5p	SCD	hsa-mir-23a-3p	TMEM64	hsa-mir-10a-5p	ZNF618
hsa-mir-20a-5p	C7orf43	hsa-mir-17-5p	E2F5	hsa-mir-20b-5p	HAS2	hsa-mir-193b-3p	MCL1	hsa-mir-193b-3p	PIP4K2A	hsa-mir-215-5p	SCD	hsa-mir-106a-5p	TMEM64	hsa-mir-210-3p	ZNF618
hsa-mir-20b-5p	C7orf43	hsa-mir-20a-5p	E2F5	hsa-mir-215-5p	HASPIN	hsa-mir-320b	MCL1	hsa-mir-17-5p	PIP4K2C	hsa-mir-20b-5p	SCD	hsa-mir-20b-5p	TMEM64	hsa-mir-193b-3p	ZNF618
hsa-mir-17-5p	C9orf40	hsa-mir-20b-5p	E2F5	hsa-mir-193b-3p	HASPIN	hsa-mir-215-5p	MCM10	hsa-mir-20a-5p	PIP4K2C	hsa-mir-17-5p	SDHA	hsa-mir-17-5p	TMEM67	hsa-mir-103a-3p	ZNF623
hsa-mir-20a-5p	C9orf40	hsa-mir-28-5p	E2F6	hsa-mir-103a-3p	HAUS3	hsa-mir-193b-3p	MCM10	hsa-mir-20b-5p	PIP4K2C	hsa-mir-106a-5p	SDHA	hsa-mir-20a-5p	TMEM67	hsa-mir-107	ZNF623
hsa-mir-106a-5p	C9orf40	hsa-mir-193b-3p	E2F6	hsa-mir-215-5p	HAUS3	hsa-mir-210-3p	MCM3	hsa-mir-193b-3p	PIP4K2C	hsa-mir-222-3p	SDHA	hsa-mir-20b-5p	TMEM67	hsa-mir-17-5p	ZNF652
hsa-mir-20b-5p	C9orf40	hsa-mir-103a-3p	E2F7	hsa-mir-17-5p	HAUS8	hsa-mir-215-5p	MCM3	hsa-mir-17-5p	PITPNA	hsa-mir-23a-3p	SDHD	hsa-mir-20a-5p	TMEM97	hsa-mir-20a-5p	ZNF652
hsa-mir-193b-3p	C9orf40	hsa-mir-10a-5p	E2F7	hsa-mir-20a-5p	HAUS8	hsa-mir-222-3p	MCM3	hsa-mir-20a-5p	PITPNA	hsa-mir-210-3p	SDHD	hsa-mir-193b-3p	TMEM97	hsa-mir-106a-5p	ZNF652
hsa-mir-103a-3p	C9orf62	hsa-mir-10a-5p	EBNA1BP2	hsa-mir-106a-5p	HAUS8	hsa-mir-193b-3p	MCM3	hsa-mir-106a-5p	PITPNA	hsa-mir-17-5p	SEC16A	hsa-mir-17-5p	TMEM9B	hsa-mir-215-5p	ZNF652
hsa-mir-107	C9orf62	hsa-mir-193b-3p	EBNA1BP2	hsa-mir-222-3p	HAUS8	hsa-mir-215-5p	MCM6	hsa-mir-20b-5p	PITPNA	hsa-mir-20a-5p	SEC16A	hsa-mir-20a-5p	TMEM9B	hsa-mir-222-3p	ZNF652
hsa-mir-103a-3p	CAB39	hsa-mir-215-5p	ECT2	hsa-mir-20b-5p	HAUS8	hsa-mir-193b-3p	MCM6	hsa-mir-215-5p	PITPNB	hsa-mir-20b-5p	SEC16A	hsa-mir-106a-5p	TMEM9B	hsa-mir-20b-5p	ZNF652
hsa-mir-107	CAB39	hsa-mir-193b-3p	ECT2	hsa-mir-193b-3p	HAUS8	hsa-mir-103a-3p	MCM7	hsa-mir-193b-3p	PITPNB	hsa-mir-17-5p	SEC23A	hsa-mir-20b-5p	TMEM9B	hsa-mir-17-5p	ZNF665
hsa-mir-17-5p	CABLES1	hsa-mir-28-5p	EDA2R	hsa-mir-17-5p	HBP1	hsa-mir-107	MCM7	hsa-mir-17-5p	PIWIL2	hsa-mir-20a-5p	SEC23A	hsa-mir-17-5p	TMOD3	hsa-mir-20a-5p	ZNF665
hsa-mir-20a-5p	CABLES1	hsa-mir-1224-5p	EDA2R	hsa-mir-20a-5p	HBP1	hsa-mir-222-3p	MCM7	hsa-mir-20a-5p	PIWIL2	hsa-mir-20b-5p	SEC23A	hsa-mir-20a-5p	TMOD3	hsa-mir-106a-5p	ZNF665
hsa-mir-106a-5p	CABLES1	hsa-mir-22-3p	EDC3	hsa-mir-106a-5p	HBP1	hsa-mir-193b-3p	MCM7	hsa-mir-106a-5p	PIWIL2	hsa-mir-193b-3p	SEC23A	hsa-mir-106a-5p	TMOD3	hsa-mir-20b-5p	ZNF665
hsa-mir-20b-5p	CABLES1	hsa-mir-103a-3p	EDC3	hsa-mir-20b-5p	HBP1	hsa-mir-23a-3p	MCU	hsa-mir-20b-5p	PIWIL2	hsa-mir-29c-3p	SEC31A	hsa-mir-20b-5p	TMOD3	hsa-mir-103a-3p	ZNF680
hsa-mir-21-5p	CADM1	hsa-mir-29c-3p	EDC3	hsa-mir-23a-3p	HCFC1	hsa-mir-10a-5p	MCU	hsa-mir-17-5p	PKD2	hsa-mir-193b-3p	SEC31A	hsa-mir-215-5p	TMTC3	hsa-mir-107	ZNF680
hsa-mir-10a-5p	CADM1	hsa-mir-21-5p	EDRF1	hsa-mir-222-3p	HCFC1	hsa-mir-222-3p	MDH2	hsa-mir-21-5p	PKD2	hsa-mir-29c-3p	SELE	hsa-mir-29c-3p	TMTC3	hsa-mir-17-5p	ZNF681
hsa-mir-17-5p	CADM2	hsa-mir-215-5p	EDRF1	hsa-mir-193b-3p	HCFC1	hsa-mir-193b-3p	MDH2	hsa-mir-23a-3p	PKM	hsa-mir-222-3p	SELE	hsa-mir-17-5p	TMTC4	hsa-mir-20a-5p	ZNF681
hsa-mir-20a-5p	CADM2	hsa-mir-17-5p	EEA1	hsa-mir-103a-3p	HCFC2	hsa-mir-17-5p	MDK	hsa-mir-222-3p	PKM	hsa-mir-17-5p	SEMA4B	hsa-mir-215-5p	TMTC4	hsa-mir-106a-5p	ZNF681
hsa-mir-106a-5p	CADM2	hsa-mir-20a-5p	EEA1	hsa-mir-107	HCFC2	hsa-mir-320b	MDK	hsa-mir-17-5p	PKMYT1	hsa-mir-20a-5p	SEMA4B	hsa-mir-17-5p	TMX3	hsa-mir-20b-5p	ZNF681
hsa-mir-20b-5p	CADM2	hsa-mir-20b-5p	EEA1	hsa-mir-17-5p	HCP5	hsa-mir-17-5p	MDM2	hsa-mir-20a-5p	PKMYT1	hsa-mir-20b-5p	SEMA4B	hsa-mir-20a-5p	TMX3	hsa-mir-17-5p	ZNF682
hsa-mir-103a-3p	CALU	hsa-mir-10a-5p	EEF2	hsa-mir-20a-5p	HCP5	hsa-mir-106a-5p	MDM2	hsa-mir-106a-5p	PKMYT1	hsa-mir-28-5p	SEMA4C	hsa-mir-20b-5p	TMX3	hsa-mir-20a-5p	ZNF682
hsa-mir-107	CALU	hsa-mir-222-3p	EEF2	hsa-mir-20b-5p	HCP5	hsa-mir-106a-5p	MDM2	hsa-mir-20b-5p	PKMYT1	hsa-mir-193b-3p	SEMA4C	hsa-mir-20a-5p	TMX4	hsa-mir-23a-3p	ZNF682
hsa-mir-22-3p	CAMK2N1	hsa-mir-193b-3p	EEF2	hsa-mir-103a-3p	HDDC2	hsa-mir-222-3p	MDM2	hsa-mir-193b-3p	PKMYT1	hsa-mir-103a-3p	SEMA6A	hsa-mir-21-5p	TMX4	hsa-mir-106a-5p	ZNF682
hsa-mir-1224-5p	CAMK2N1	hsa-mir-17-5p	EFCAB11	hsa-mir-107	HDDC2	hsa-mir-29c-3p	MDM2	hsa-mir-17-5p	PKNOX1	hsa-mir-107	SEMA6A	hsa-mir-17-5p	TNFAIP1	hsa-mir-20b-5p	ZNF682

Datos complementarios

hsa-mir-17-5p	CAMK2N2	hsa-mir-20a-5p	EFCAB11	hsa-mir-222-3p	HDGF	hsa-mir-20b-5p	MDM2	hsa-mir-20a-5p	PKNOX1	hsa-mir-17-5p	SEMA7A	hsa-mir-20a-5p	TNFAIP1	hsa-mir-17-5p	ZNF7
hsa-mir-20a-5p	CAMK2N2	hsa-mir-106a-5p	EFCAB11	hsa-mir-29c-3p	HDGF	hsa-mir-21-5p	MDM4	hsa-mir-21-5p	PKNOX1	hsa-mir-20a-5p	SEMA7A	hsa-mir-20b-5p	TNFAIP1	hsa-mir-20a-5p	ZNF7
hsa-mir-20b-5p	CAMK2N2	hsa-mir-215-5p	EFCAB11	hsa-mir-20b-5p	HDGF	hsa-mir-103a-3p	MDM4	hsa-mir-106a-5p	PKNOX1	hsa-mir-106a-5p	SEMA7A	hsa-mir-21-5p	TNFAIP3	hsa-mir-106a-5p	ZNF7
hsa-mir-17-5p	CAMTA1	hsa-mir-20b-5p	EFCAB11	hsa-mir-193b-3p	HDGF	hsa-mir-107	MDM4	hsa-mir-20b-5p	PKNOX1	hsa-mir-20b-5p	SEMA7A	hsa-mir-23a-3p	TNFAIP3	hsa-mir-20b-5p	ZNF7
hsa-mir-20a-5p	CAMTA1	hsa-mir-17-5p	EFCAB14	hsa-mir-17-5p	HECA	hsa-mir-215-5p	MDM4	hsa-mir-17-5p	PLAG1	hsa-mir-320b	SEMA7A	hsa-mir-17-5p	TNFAIP8L1	hsa-mir-17-5p	ZNF70
hsa-mir-20b-5p	CAMTA1	hsa-mir-20a-5p	EFCAB14	hsa-mir-20a-5p	HECA	hsa-mir-17-5p	MECP2	hsa-mir-23a-3p	PLAG1	hsa-mir-17-5p	SENP1	hsa-mir-20a-5p	TNFAIP8L1	hsa-mir-20a-5p	ZNF70
hsa-mir-215-5p	CAND1	hsa-mir-106a-5p	EFCAB14	hsa-mir-20b-5p	HECA	hsa-mir-20a-5p	MECP2	hsa-mir-103a-3p	PLAG1	hsa-mir-20a-5p	SENP1	hsa-mir-106a-5p	TNFAIP8L1	hsa-mir-106a-5p	ZNF70
hsa-mir-29c-3p	CAND1	hsa-mir-20b-5p	EFCAB14	hsa-mir-21-5p	HECTD1	hsa-mir-106a-5p	MECP2	hsa-mir-107	PLAG1	hsa-mir-20b-5p	SENP1	hsa-mir-20b-5p	TNFAIP8L1	hsa-mir-20b-5p	ZNF70
hsa-mir-17-5p	CANX	hsa-mir-210-3p	EFNA3	hsa-mir-210-3p	HECTD1	hsa-mir-20b-5p	MECP2	hsa-mir-29c-3p	PLAG1	hsa-mir-193b-3p	SENP1	hsa-mir-17-5p	TNFRSF10B	hsa-mir-23a-3p	ZNF701
hsa-mir-222-3p	CANX	hsa-mir-151a-3p	EFNA3	hsa-mir-23a-3p	HES1	hsa-mir-17-5p	MED12	hsa-mir-17-5p	PLAGL2	hsa-mir-21-5p	SERAC1	hsa-mir-20a-5p	TNFRSF10B	hsa-mir-215-5p	ZNF701
hsa-mir-17-5p	CAPN15	hsa-mir-103a-3p	EFNB2	hsa-mir-222-3p	HES1	hsa-mir-10a-5p	MED12	hsa-mir-20a-5p	PLAGL2	hsa-mir-215-5p	SERAC1	hsa-mir-21-5p	TNFRSF10B	hsa-mir-10a-5p	ZNF708
hsa-mir-20a-5p	CAPN15	hsa-mir-215-5p	EFNB2	hsa-mir-17-5p	HEXIM1	hsa-mir-17-5p	MED13	hsa-mir-215-5p	PLAGL2	hsa-mir-22-3p	SERBP1	hsa-mir-106a-5p	TNFRSF10B	hsa-mir-222-3p	ZNF708
hsa-mir-106a-5p	CAPN15	hsa-mir-20b-5p	EFNB2	hsa-mir-20a-5p	HEXIM1	hsa-mir-103a-3p	MED13	hsa-mir-20b-5p	PLAGL2	hsa-mir-10a-5p	SERBP1	hsa-mir-20b-5p	TNFRSF10B	hsa-mir-34b-5p	ZNF708
hsa-mir-20b-5p	CAPN15	hsa-mir-103a-3p	EFTUD2	hsa-mir-222-3p	HEXIM1	hsa-mir-151a-3p	MED13	hsa-mir-1246	PLAGL2	hsa-mir-17-5p	SERF1A	hsa-mir-17-5p	TNFRSF21	hsa-mir-151a-3p	ZNF763
hsa-mir-193b-3p	CAPN15	hsa-mir-107	EFTUD2	hsa-mir-21-5p	HIC2	hsa-mir-17-5p	MED16	hsa-mir-215-5p	PLAU	hsa-mir-20a-5p	SERF1A	hsa-mir-20a-5p	TNFRSF21	hsa-mir-1246	ZNF763
hsa-mir-21-5p	CAPRIN1	hsa-mir-193b-3p	EFTUD2	hsa-mir-103a-3p	HIC2	hsa-mir-20a-5p	MED16	hsa-mir-193b-3p	PLAU	hsa-mir-106a-5p	SERF1A	hsa-mir-106a-5p	TNFRSF21	hsa-mir-17-5p	ZNF770
hsa-mir-222-3p	CAPRIN1	hsa-mir-17-5p	EGLN3	hsa-mir-107	HIC2	hsa-mir-106a-5p	MED16	hsa-mir-21-5p	PLEKHA1	hsa-mir-20b-5p	SERF1A	hsa-mir-20b-5p	TNFRSF21	hsa-mir-20a-5p	ZNF770
hsa-mir-17-5p	CAPRIN2	hsa-mir-20a-5p	EGLN3	hsa-mir-17-5p	HIF1A	hsa-mir-20b-5p	MED16	hsa-mir-103a-3p	PLEKHA1	hsa-mir-17-5p	SERF1B	hsa-mir-193b-3p	TNFRSF21	hsa-mir-22a-3p	ZNF770
hsa-mir-20a-5p	CAPRIN2	hsa-mir-23a-3p	EGLN3	hsa-mir-20a-5p	HIF1A	hsa-mir-17-5p	MED17	hsa-mir-107	PLEKHA1	hsa-mir-20a-5p	SERF1B	hsa-mir-17-5p	TNFRSF12	hsa-mir-20b-5p	ZNF770
hsa-mir-106a-5p	CAPRIN2	hsa-mir-106a-5p	EGLN3	hsa-mir-21-5p	HIF1A	hsa-mir-20a-5p	MED17	hsa-mir-21-5p	PLEKHA2	hsa-mir-106a-5p	SERF1B	hsa-mir-215-5p	TNFRSF12	hsa-mir-222-3p	ZNF772
hsa-mir-20b-5p	CAPRIN2	hsa-mir-20b-5p	EGLN3	hsa-mir-22-3p	HIF1A	hsa-mir-106a-5p	MED17	hsa-mir-151a-3p	PLEKHA2	hsa-mir-20b-5p	SERF1B	hsa-mir-17-5p	TNIP3	hsa-mir-151a-3p	ZNF772
hsa-mir-17-5p	CAPZA2	hsa-mir-17-5p	EGR2	hsa-mir-106a-5p	HIF1A	hsa-mir-20b-5p	MED17	hsa-mir-193b-3p	PLEKHA2	hsa-mir-17-5p	SERF2	hsa-mir-20a-5p	TNIP3	hsa-mir-17-5p	ZNF780A
hsa-mir-20a-5p	CAPZA2	hsa-mir-20a-5p	EGR2	hsa-mir-107	HIF1A	hsa-mir-17-5p	MED18	hsa-mir-103a-3p	PLEKHF2	hsa-mir-20a-5p	SERF2	hsa-mir-106a-5p	TNIP3	hsa-mir-20a-5p	ZNF780A
hsa-mir-103a-3p	CAPZA2	hsa-mir-17-5p	EHMT2	hsa-mir-210-3p	HIF1A	hsa-mir-20a-5p	MED18	hsa-mir-107	PLEKHF2	hsa-mir-106a-5p	SERF2	hsa-mir-20b-5p	TNIP3	hsa-mir-106a-5p	ZNF780A
hsa-mir-106a-5p	CAPZA2	hsa-mir-320b	EHMT2	hsa-mir-34b-5p	HIF1A	hsa-mir-106a-5p	MED18	hsa-mir-215-5p	PLEKHF2	hsa-mir-20b-5p	SERF2	hsa-mir-17-5p	TNKS2	hsa-mir-20b-5p	ZNF780A
hsa-mir-107	CAPZA2	hsa-mir-103a-3p	EI24	hsa-mir-151a-3p	HIF1A	hsa-mir-20b-5p	MED18	hsa-mir-17-5p	PLEKHM1	hsa-mir-17-5p	SERINC1	hsa-mir-20a-5p	TNKS2	hsa-mir-17-5p	ZNF785
hsa-mir-20b-5p	CAPZA2	hsa-mir-107	EI24	hsa-mir-20b-5p	HIF1A	hsa-mir-215-5p	MED21	hsa-mir-20a-5p	PLEKHM1	hsa-mir-20a-5p	SERINC1	hsa-mir-106a-5p	TNKS2	hsa-mir-20a-5p	ZNF785
hsa-mir-222-3p	CASC3	hsa-mir-10a-5p	EIF1	hsa-mir-17-5p	HIF1AN	hsa-mir-193b-3p	MED21	hsa-mir-106a-5p	PLEKHM1	hsa-mir-106a-5p	SERINC1	hsa-mir-20b-5p	TNKS2	hsa-mir-106a-5p	ZNF785
hsa-mir-193b-3p	CASC3	hsa-mir-193b-3p	EIF1	hsa-mir-20a-5p	HIF1AN	hsa-mir-21-5p	MEF2C	hsa-mir-20b-5p	PLEKHM1	hsa-mir-20b-5p	SERINC1	hsa-mir-21-5p	TNPO1	hsa-mir-20b-5p	ZNF785
hsa-mir-17-5p	CASP2	hsa-mir-21-5p	EIF1AX	hsa-mir-20b-5p	HIF1AN	hsa-mir-23a-3p	MEF2C	hsa-mir-17-5p	PLEKHO2	hsa-mir-21-5p	SERPINB5	hsa-mir-23a-3p	TNPO1	hsa-mir-17-5p	ZNF786
hsa-mir-20a-5p	CASP2	hsa-mir-103a-3p	EIF1AX	hsa-mir-193b-3p	HIF1AN	hsa-mir-17-5p	MEF2D	hsa-mir-20a-5p	PLEKHO2	hsa-mir-103a-3p	SERPINB5	hsa-mir-210-3p	TNPO1	hsa-mir-20a-5p	ZNF786
hsa-mir-20b-5p	CASP2	hsa-mir-107	EIF1AX	hsa-mir-17-5p	HIP1	hsa-mir-20a-5p	MEF2D	hsa-mir-20b-5p	PLEKHO2	hsa-mir-107	SERPINB5	hsa-mir-151a-3p	TNPO1	hsa-mir-106a-5p	ZNF786
hsa-mir-106a-5p	CASP7	hsa-mir-1224-5p	EIF1AX	hsa-mir-20a-5p	HIP1	hsa-mir-103a-3p	MEF2D	hsa-mir-22-3p	PLK1	hsa-mir-222-3p	SERPINH1	hsa-mir-17-5p	TNPO3	hsa-mir-20b-5p	ZNF786
hsa-mir-215-5p	CASP7	hsa-mir-17-5p	EIF2B2	hsa-mir-106a-5p	HIP1	hsa-mir-210-3p	MEF2D	hsa-mir-210-3p	PLK1	hsa-mir-29c-3p	SERPINH1	hsa-mir-210-3p	TNPO3	hsa-mir-17-5p	ZNF800
hsa-mir-21-5p	CASP8	hsa-mir-20a-5p	EIF2B2	hsa-mir-20b-5p	HIP1	hsa-mir-21-5p	MEGF9	hsa-mir-21-5p	PLOD3	hsa-mir-215-5p	SERTAD4	hsa-mir-17-5p	TNRC6A	hsa-mir-20a-5p	ZNF800
hsa-mir-29c-3p	CASP8	hsa-mir-106a-5p	EIF2B2	hsa-mir-21-5p	HIPK3	hsa-mir-222-3p	MEGF9	hsa-mir-320b	PLOD3	hsa-mir-222-3p	SERTAD4	hsa-mir-20a-5p	TNRC6A	hsa-mir-20b-5p	ZNF800
hsa-mir-17-5p	CAV1	hsa-mir-20b-5p	EIF2B2	hsa-mir-106a-5p	HIPK3	hsa-mir-151a-3p	MEGF9	hsa-mir-17-5p	PLRG1	hsa-mir-17-5p	SESN1	hsa-mir-23a-3p	TNRC6A	hsa-mir-17-5p	ZNF805
hsa-mir-20a-5p	CAV1	hsa-mir-17-5p	EIF2S1	hsa-mir-20b-5p	HIPK3	hsa-mir-17-5p	MELK	hsa-mir-20a-5p	PLRG1	hsa-mir-20a-5p	SESN1	hsa-mir-20b-5p	TNRC6A	hsa-mir-20a-5p	ZNF805
hsa-mir-103a-3p	CAV1	hsa-mir-20a-5p	EIF2S1	hsa-mir-17-5p	HIST1H2BD	hsa-mir-20a-5p	MELK	hsa-mir-106a-5p	PLRG1	hsa-mir-21-5p	SESN1	hsa-mir-17-5p	TNRC6B	hsa-mir-106a-5p	ZNF805
hsa-mir-106a-5p	CAV1	hsa-mir-21-5p	EIF2S1	hsa-mir-20a-5p	HIST1H2BD	hsa-mir-20b-5p	MELK	hsa-mir-20b-5p	PLRG1	hsa-mir-106a-5p	SESN1	hsa-mir-20a-5p	TNRC6B	hsa-mir-222-3p	ZNF805
hsa-mir-107	CAV1	hsa-mir-106a-5p	EIF2S1	hsa-mir-106a-5p	HIST1H2BD	hsa-mir-20b-5p	MELK	hsa-mir-17-5p	PLS1	hsa-mir-20b-5p	SESN1	hsa-mir-21-5p	TNRC6B	hsa-mir-20b-5p	ZNF805
hsa-mir-34b-5p	CAV1	hsa-mir-222-3p	EIF2S1	hsa-mir-20b-5p	HIST1H2BD	hsa-mir-193b-3p	MELK	hsa-mir-20a-5p	PLS1	hsa-mir-17-5p	SESN2	hsa-mir-103a-3p	TNRC6B	hsa-mir-215-5p	ZNF85
hsa-mir-20b-5p	CAV1	hsa-mir-20b-5p	EIF2S1	hsa-mir-17-5p	HIST1H2BG	hsa-mir-17-5p	METTL8	hsa-mir-106a-5p	PLS1	hsa-mir-20a-5p	SESN2	hsa-mir-106a-5p	TNRC6B	hsa-mir-1246	ZNF85
hsa-mir-17-5p	CAVIN1	hsa-mir-222-3p	EIF3B	hsa-mir-20a-5p	HIST1H2BG	hsa-mir-20b-5p	METTL8	hsa-mir-20b-5p	PLS1	hsa-mir-23a-3p	SESN2	hsa-mir-107	TNRC6B	hsa-mir-17-5p	ZNF93
hsa-mir-20a-5p	CAVIN1	hsa-mir-151a-3p	EIF3B	hsa-mir-106a-5p	HIST1H2BG	hsa-mir-106a-5p	METTL8	hsa-mir-215-5p	PLS3	hsa-mir-20b-5p	SESN2	hsa-mir-210-3p	TNRC6B	hsa-mir-20a-5p	ZNF93

Datos complementarios

hsa-mir-106a-5p	CAVIN1	hsa-mir-222-3p	EIF3I	5p	hsa-mir-20b-5p	HIST1H2BG	hsa-mir-20b-5p	METTL8	hsa-mir-193b-3p	PLS3	hsa-mir-193b-3p	SESN2	hsa-mir-222-3p	TNRC6B	hsa-mir-106a-5p	ZNF93
hsa-mir-20b-5p	CAVIN1	hsa-mir-193b-3p	EIF3I	hsa-mir-17-5p	HIST1H2BJ	hsa-mir-17-5p	MFN1	hsa-mir-10a-5p	PLSCR1	hsa-mir-17-5p	SESN3	hsa-mir-20b-5p	TNRC6B	hsa-mir-20b-5p	ZNF93	
hsa-mir-17-5p	CBX1	hsa-mir-106a-5p	EIF3M	hsa-mir-20a-5p	HIST1H2BJ	hsa-mir-20a-5p	MFN1	hsa-mir-1224-5p	PLSCR1	hsa-mir-20a-5p	SESN3	hsa-mir-23a-3p	TOP1	hsa-mir-17-5p	ZNFX1	
hsa-mir-20a-5p	CBX1	hsa-mir-193b-3p	EIF3M	hsa-mir-106a-5p	HIST1H2BJ	hsa-mir-106a-5p	MFN1	hsa-mir-17-5p	PLXNA1	hsa-mir-106a-5p	SESN3	hsa-mir-215-5p	TOP1	hsa-mir-20a-5p	ZNFX1	
hsa-mir-106a-5p	CBX1	hsa-mir-17-5p	EIF4A2	hsa-mir-20b-5p	HIST1H2BJ	hsa-mir-20b-5p	MFN1	hsa-mir-20a-5p	PLXNA1	hsa-mir-20b-5p	SESN3	hsa-mir-21-5p	TOP2A	hsa-mir-106a-5p	ZNFX1	
hsa-mir-210-3p	CBX1	hsa-mir-20a-5p	EIF4A2	hsa-mir-320b	HIST1H2BJ	hsa-mir-17-5p	MFN2	hsa-mir-20b-5p	PLXNA1	hsa-mir-21-5p	SETD1B	hsa-mir-193b-3p	TOP2A	hsa-mir-20b-5p	ZNFX1	
hsa-mir-20b-5p	CBX1	hsa-mir-21-5p	EIF4A2	hsa-mir-23a-3p	HIST1H3B	hsa-mir-106a-5p	MFN2	hsa-mir-222-3p	PLXNC1	hsa-mir-103a-3p	SETD1B	hsa-mir-23a-3p	TOPBP1	hsa-mir-103a-3p	ZNRF3	
hsa-mir-193b-3p	CBX1	hsa-mir-106a-5p	EIF4A2	hsa-mir-193b-3p	HIST1H3B	hsa-mir-193b-3p	MFN2	hsa-mir-193b-3p	PLXNC1	hsa-mir-107	SETD1B	hsa-mir-215-5p	TOPBP1	hsa-mir-215-5p	ZNRF3	
hsa-mir-222-3p	CBX2	hsa-mir-20b-5p	EIF4A2	hsa-mir-17-5p	HIST1H4C	hsa-mir-17-5p	MFSD2A	hsa-mir-21-5p	PM20D2	hsa-mir-222-3p	SETD1B	hsa-mir-17-5p	TOPORS	hsa-mir-17-5p	ZRANB1	
hsa-mir-29c-3p	CBX2	hsa-mir-17-5p	EIF4G2	hsa-mir-1224-5p	HIST1H4C	hsa-mir-20a-5p	MFSD2A	hsa-mir-193b-3p	PM20D2	hsa-mir-28-5p	SETD7	hsa-mir-20a-5p	TOPORS	hsa-mir-20a-5p	ZRANB1	
hsa-mir-17-5p	CBX5	hsa-mir-20a-5p	EIF4G2	hsa-mir-17-5p	HIST2H2AA3	hsa-mir-106a-5p	MFSD2A	hsa-mir-17-5p	PMAIP1	hsa-mir-151a-3p	SETD7	hsa-mir-21-5p	TOPORS	hsa-mir-21-5p	ZRANB1	
hsa-mir-20a-5p	CBX5	hsa-mir-106a-5p	EIF4G2	hsa-mir-193b-3p	HIST2H2AA3	hsa-mir-20b-5p	MFSD2A	hsa-mir-20a-5p	PMAIP1	hsa-mir-103a-3p	SF3A1	hsa-mir-20b-5p	TOPORS	hsa-mir-103a-3p	ZRANB1	
hsa-mir-106a-5p	CBX5	hsa-mir-20b-5p	EIF4G2	hsa-mir-17-5p	HIST2H3A	hsa-mir-17-5p	MFSD8	hsa-mir-106a-5p	PMAIP1	hsa-mir-193b-3p	SF3A1	hsa-mir-23a-3p	TOR1AIP1	hsa-mir-20b-5p	ZRANB1	
hsa-mir-20b-5p	CBX5	hsa-mir-17-5p	EIF4H	hsa-mir-193b-3p	HIST2H3A	hsa-mir-20a-5p	MFSD8	hsa-mir-20b-5p	PMAIP1	hsa-mir-103a-3p	SF3A3	hsa-mir-215-5p	TOR1AIP1	hsa-mir-17-5p	ZSWIM3	
hsa-mir-17-5p	CBX8	hsa-mir-20a-5p	EIF4H	hsa-mir-320b	HIST2H3A	hsa-mir-106a-5p	MFSD8	hsa-mir-193b-3p	PMAIP1	hsa-mir-320b	SF3A3	hsa-mir-215-5p	TOR1B	hsa-mir-215-5p	ZSWIM3	
hsa-mir-20a-5p	CBX8	hsa-mir-106a-5p	EIF4H	hsa-mir-17-5p	HIST2H4B	hsa-mir-34b-5p	MFSD8	hsa-mir-103a-3p	PNISR	hsa-mir-17-5p	SF3B3	hsa-mir-1224-5p	TOR1B	hsa-mir-17-5p	ZYG11A	
hsa-mir-106a-5p	CBX8	hsa-mir-10a-5p	EIF4H	hsa-mir-222-3p	HIST2H4B	hsa-mir-20b-5p	MFSD8	hsa-mir-107	PNISR	hsa-mir-20a-5p	SF3B3	hsa-mir-17-5p	TP53	hsa-mir-20a-5p	ZYG11A	
hsa-mir-20b-5p	CBX8	hsa-mir-20b-5p	EIF4H	hsa-mir-17-5p	HMBOX1	hsa-mir-21-5p	MIB1	hsa-mir-17-5p	PNPLA4	hsa-mir-106a-5p	SF3B3	hsa-mir-20a-5p	TP53	hsa-mir-106a-5p	ZYG11A	
hsa-mir-17-5p	CCDC125	hsa-mir-17-5p	EIF5A2	hsa-mir-20a-5p	HMBOX1	hsa-mir-103a-3p	MIB1	hsa-mir-20a-5p	PNPLA4	hsa-mir-10a-5p	SF3B3	hsa-mir-28-5p	TP53	hsa-mir-20b-5p	ZYG11A	
hsa-mir-20a-5p	CCDC125	hsa-mir-20a-5p	EIF5A2	hsa-mir-106a-5p	HMBOX1	hsa-mir-210-3p	MIB1	hsa-mir-20b-5p	PNPLA4	hsa-mir-222-3p	SF3B3	hsa-mir-106a-5p	TP53	hsa-mir-103a-3p	ZYX	
hsa-mir-106a-5p	CCDC125	hsa-mir-20b-5p	EIF5A2	hsa-mir-222-3p	HMBOX1	hsa-mir-215-5p	MIB1	hsa-mir-17-5p	PNRC1	hsa-mir-20b-5p	SF3B3	hsa-mir-222-3p	TP53	hsa-mir-193b-3p	ZYX	
hsa-mir-20b-5p	CCDC125	hsa-mir-17-5p	ELAVL2	hsa-mir-20b-5p	HMBOX1	hsa-mir-193b-3p	MIB1	hsa-mir-20a-5p	PNRC1	hsa-mir-193b-3p	SF3B3	hsa-mir-21-5p	TP53BP2			
hsa-mir-17-5p	CCDC137	hsa-mir-20a-5p	ELAVL2	hsa-mir-106a-5p	HMGA2	hsa-mir-17-5p	MICB	hsa-mir-106a-5p	PNRC1	hsa-mir-10a-5p	SFPQ	hsa-mir-222-3p	TP53BP2			
hsa-mir-20a-5p	CCDC137	hsa-mir-106a-5p	ELAVL2	hsa-mir-107	HMGA2	hsa-mir-20a-5p	MICB	hsa-mir-20b-5p	PNRC1	hsa-mir-193b-3p	SFPQ	hsa-mir-17-5p	TP53INP1			
hsa-mir-106a-5p	CCDC137	hsa-mir-20b-5p	ELAVL2	hsa-mir-17-5p	HMGB1	hsa-mir-20b-5p	MICB	hsa-mir-23a-3p	PNRC2	hsa-mir-10a-5p	SFT2D2	hsa-mir-20a-5p	TP53INP1			
hsa-mir-20b-5p	CCDC137	hsa-mir-210-3p	ELK3	hsa-mir-20a-5p	HMGB1	hsa-mir-17-5p	MIDN	hsa-mir-222-3p	PNRC2	hsa-mir-151a-3p	SFT2D2	hsa-mir-106a-5p	TP53INP1			
hsa-mir-21-5p	CCDC14	hsa-mir-193b-3p	ELK3	hsa-mir-21-5p	HMGB1	hsa-mir-20a-5p	MIDN	hsa-mir-17-5p	POFUT1	hsa-mir-21-5p	SFXN1	hsa-mir-20b-5p	TP53INP1			
hsa-mir-215-5p	CCDC14	hsa-mir-17-5p	ELK4	hsa-mir-22-3p	HMGB1	hsa-mir-106a-5p	MIDN	hsa-mir-20a-5p	POFUT1	hsa-mir-22-3p	SFXN1	hsa-mir-103a-3p	TPD52			
hsa-mir-17-5p	CCDC198	hsa-mir-20a-5p	ELK4	hsa-mir-106a-5p	HMGB1	hsa-mir-222-3p	MIDN	hsa-mir-20b-5p	POFUT1	hsa-mir-21-5p	SGCB	hsa-mir-320b	TPD52			